Dr Gustave ROUSSY

LES

LÉSIONS DU CORPS THYROÏDE

DANS LA MALADIE DE BASEDOW

Rapport présenté au XXIVe Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue française.

LUXEMBOURG, 3-7 Août 1914.



LES

LÉSIONS DU CORPS THYROÏDE

DANS LA MALADIE DE BASEDOW



LES LÉSIONS DU CORPS THYROÏDE

DANS LA MALADIE DE BASEDOW

INTRODUCTION

Il est certaines questions qui ont le privilège de rester fort longtemps au premier plan de l'actualité médicale. Ce sont celles qui, sans rebuter les chercheurs par des difficultés trop apparentes, ne se laissent néanmoins pénétrer que lentement. Sans cesse on croit tenir la solution du problème qu'elles posent et on s'aperçoit que le problème était complexe, qu'on ne l'a résolu que partiellement. Il faut faire de nouveaux efforts pour atteindre un but qui se recule encore, et que l'on poursuit néanmoins d'autant plus passionnément, qu'on le sent plus proche de jour en jour.

La maladie de Basedow est une de ces questions attirantes et complexes. Elle a fait naître d'innombrables travaux et jamais plus que dans ces dernières années. Ceux-ci permettent-ils de clore le débat? Pas encore. Du moins ont-ils permis d'accomplir des pas décisifs vers la connaissance et la compréhension complètes des faits pathologiques dont il s'agit.

On ne s'étonnera donc pas, qu'après avoir été à l'ordre du jour du Congrès des Aliénistes et Neurologistes de

France en 1895, le goître exophtalmique reparaisse à celui du Congrès de 1911. Mais il faut néanmoins donner dès maintenant des raisons un peu précises de cette faveur, montrer en quoi et pourquoi le sujet du remarquable rapport présenté au Congrès de Bordeaux par Brissaud se distingue du sujet de ce rapport-ci, malgré l'analogie des titres.

Il y a vingt ans, la pathogénie thyroïdienne de la maladie de Basedow était nouvelle encore, et appuyée sur si peu de faits, qu'elle n'avait guère que la valeur d'une hypothèse intéressante.

Gauthier (de Charolle) en septembre 1885, Möbius quelques mois plus tard, avaient les premiers, pour expliquer la maladie, incriminé un trouble du fonctionnement thyroïdien. Et cette théorie naissante, basée principalement sur l'antagonisme clinique du *myxœdème, maladie nettement thyroïdienne et du goître exophtalmique, maladie peut-être thyroïdienne*, cherchait encore péniblement en 1895 à faire ses preuves.

Les chirurgiens allemands, après l'heureuse thyroïdectomie pratiquée en 1880 par Tillaux dans un cas de goître exophtalmique, avaient obtenu quelques succès analogues.

Les examens anatomo-pathologiques de Joffroy et Achard relevaient la présence de lésions thyroïdiennes dans la maladie, lésions que Renaut et Greenfield décrivent comme spécifiques.

Cliniquement l'ingestion exagérée de substance thyroïdienne chez un myxœdémateux avait déterminée chez une maladie de Béclère des symptômes assez nets de la maladie de Basedow.

Enfin, Ballet et Enriquez avaient reproduit, dans une certaine mesure, le syndrome de Basedow par l'hyperthyroïdisation expérimentale du chien.

Mais ces faits, auxquels on pouvait en opposer d'autres qui semblaient contradictoires, étaient loin de suffire à imposer la théorie thyréogène; ils ne lui permettaient que d'être sérieusement envisagée et discutée.

On comprend ainsi l'esprit dans lequel fut écrit le rapport de Brissaud et la forme sous laquelle se posait

la question à cette époque: « *Le corps thyroïde et la maladie de Basedow.* » C'est-à-dire: le corps thyroïde joue-t-il un rôle dans la maladie de Basedow?

Brissaud, neurologiste éminent, était avant tout frappé par tout ce qui donne au goître exophtalmique le caractère d'une affection nerveuse. Dans l'enchaînement des mécanismes qui vont de la cause première de la maladie à ses effets ultimes, c'est-à-dire aux symptômes par lesquels elle se manifeste, il constatait avec raison que le trouble nerveux était un de ces mécanismes. S'il voulait bien admettre que le trouble thyroïdien pouvait être en certains cas le mécanisme précédant et créant le trouble nerveux — ce qui était sa manière de concilier les *bulbaires* et les *thyroïdiens* — il ne lui paraissait nullement démontré que le mécanisme thyroïdien ne manquait jamais et qu'il était au moins aussi indispensable que le mécanisme nerveux.

L'intéressante discussion qui suivit le rapport de Brissaud mit au jour des faits nouveaux comme les recherches histologiques de Renaut et les résultats thérapeutiques obtenus par Ballet et Enriquez à l'aide du sérum d'animal éthyroïdé. Mais elle ne put modifier sensiblement les conclusions un peu hésitantes de Brissaud.

Depuis cette époque, un labeur considérable a été fourni par les auteurs de tous pays sur le goître exophtalmique. Une bibliographie complète des publications consacrées à ce sujet dans ces vingt dernières années formerait un véritable volume et on se sent tout d'abord un peu perdu devant un tel amas de matériaux disparates. Il semble difficile d'en extraire des éléments assez concordants pour construire une étude anatomo-physiologique de la maladie de Basedow douée de quelque homogénéité et scientifiquement exacte. Mais ce n'est là qu'une apparence qui disparaît quand on a pénétré dans cette abondante documentation de façon à examiner de près toutes les connaissances nouvelles qu'elle apporte.

Pour sérier les questions, on peut dire que les travaux modernes nous ont apporté des éléments instructifs de deux ordres: des méthodes et des faits.

Des méthodes. — Nos investigations anatomiques d'abord ont subi des perfectionnements de technique et surtout les pièces dont nous disposons aujourd'hui ont une toute autre valeur que celles de nos devanciers. Les lésions thyroïdiennes du Basedow n'étaient étudiées autrefois que sur des corps thyroïdes d'autopsie. Les interventions chirurgicales devenant de plus en plus fréquentes ont fourni aux histologistes un matériel de choix qui leur a permis de faire la part des altérations cadavériques, et surtout d'examiner des corps thyroïdes aux différents stades de la maladie, principalement dans ses débuts, alors que les images histologiques sont pures et peu complexes. De plus, les méthodes de recherches physiologiques, particulièrement dans le domaine des glandes vasculaires sanguines, ont pris également une importance dont a profité le goître exophtalmique. Enfin, la chimie biologique a pris une extension considérable et a été appliquée d'une façon intéressante à l'analyse comparative des produits de sécrétion normaux et pathologiques du corps thyroïde.

Des faits. — Les faits nouveaux ont eu ici une portée considérable. En se multipliant, en prenant individuellement une valeur plus grande, grâce à l'observation plus rigoureuse qui en était faite, ils ont fourni les bases de statistiques extrêmement précieuses. Quand on ne possède que peu d'observations semblables pour juger une question scientifique, il est vraiment très dangereux, à moins d'avoir un sens inné de la généralisation, de se prononcer. Mais la vérité se dégage pour ainsi dire d'elle même quand la série des points concordants s'est suffisamment agrandie.

C'est ce qui est arrivé pour le goître exophtalmique, particulièrement en ce qui regarde les lésions qu'on y trouve. On a ainsi étudié toutes les glandes vasculaires sanguines dans cette maladie. Et il n'en est guère qui n'aient été, dans un cas ou dans l'autre, trouvées plus ou moins altérées. Ces recherches ont même contribué à faire naître des théories pluriglandulaires un peu hâtives et aventurées. Mais le nombre des observations anatomiques a du moins et justement mis en valeur — et ceci est sur-

tout l'œuvre de ces dix dernières années — un point essentiel, autrefois discuté, c'est la constance et, moins sûrement mais très probablement aussi, une certaine spécificité des lésions thyroïdiennes dans le goître exophtalmique. Ces observations, et ceci est plus récent encore, tendent à montrer qu'une autre glande vasculaire sanguine, le thymus, est très souvent trouvée anormale, dans la même maladie.

On peut d'ors et déjà prendre une idée du chemin parcouru depuis le Congrès de 1895. Nous n'en sommes plus à nous demander si le corps thyroïde joue un rôle dans le Basedow. Nous savons qu'il en joue un, mais nous voulons plutôt à l'aide de l'anatomie et de la physiologie pathologique chercher à savoir quel est ce rôle et quel est — en certains cas tout au moins — celui de cet autre élément de l'appareil thyroïdien : le thymus.

Dans ce but, nous ferons une revue critique aussi complète que possible de tous les documents qui se rapportent à notre sujet et à l'aide des faits bien étudiés et solides que cette revue nous aura fournis, nous tâcherons d'établir un état exact des circonstances anatomo-pathologiques que nous possédons à l'heure actuelle sur la maladie de Basedow. On pourra mieux juger ainsi des inconnues que la question comporte encore.

Enfin, comme nous sommes non des biologistes, mais des médecins, des hommes de l'art plus que des savants, et que nos études doivent toujours se montrer pourvues de conséquences pratiques, nous examinerons les conclusions thérapeutiques qu'on peut tirer de l'anatomo-pathogénie basedowienne.

CHAPITRE I

L'OBJET DU DÉBAT. — QUELLE PLACE DOIT OCCUPER LA MALADIE DE BASEDOW DANS LE CADRE NOSOLOGIQUE ?

Avant de pénétrer plus avant dans cette étude, une besogne importe tout d'abord. C'est d'en préciser l'objet aussi parfaitement que possible.

L'expression maladie de Basedow évoque-t-elle dans l'esprit de tous, le même type pathologique bien défini ? Il est permis d'en douter. Trop de discussions ne sont nées, en cette matière, que parce qu'elles ne portaient pas sur des faits de même nature. Très souvent ceux qui ne se sont pas entendu étaient des médecins qui avaient été amenés par le jeu des hasards cliniques, ou par suite d'une question de milieu, à observer des catégories de malades bien différents et n'ayant entre eux que juste assez d'analogie pour qu'on pût les appeler indistinctement des Basedowiens.

Mais précisément tous les malades qui présentent peu ou prou les symptômes connus du goître exophtalmique méritent-ils de recevoir l'étiquette de Basedowiens ? En d'autres termes comment faut-il considérer la maladie de Basedow; comme un syndrome, c'est-à-dire comme une simple manifestation clinique dépendant de causes diverses ou comme une entité morbide autonome ?

Ce point a un intérêt primordial, aussi est-il utile de suivre l'évolution des idées à son sujet. On peut dire qu'elles ont traversé trois phases historiques plus ou moins bien délimitées :

1. — A l'origine, le goître exophtalmique distingué des goîtres simples par Flajani, Graves et Basedow, fut envisagé comme une maladie essentielle dont la nature exacte

subit maintes fluctuations. Dyscrasie d'origine scrofuleuse et circulatoire pour Graves, maladie générale dyscrasique d'après Basedow, elle apparut comme une maladie du cœur à Marsh, Pral, Naumann, Heusinger, comme une névrose du cœur à Stockes, comme une névrose à localisation sympathique à Keben, Aran, Trousseau, Charcot, comme une névrose bulbaire à Eulenburg, Panas, Fitz Gérald, Rendu, Pierre Marie, Ballet, et naturellement aussi comme une maladie thyroïdienne à ceux qui acceptaient les idées de Gauthier (de Charolles) et de Möbius.

2. — Mais ainsi que le fait remarquer Brissaud dans son rapport, la conception primitive de la névrose exophtalmique s'était peu à peu transformée comme celle de la plupart des grandes névroses. Et il trace à ce point de vue un parallèle entre la maladie de Basedow et l'épilepsie. L'observation des formes incomplètes frustes, l'apparition du type clinique dans le cours de maladies nettement classées et différentes eurent pour effet de substituer l'idée de syndrome à celle de maladie essentielle. En ce qui regarde le goître exophtalmique, « cette substitution, écrivait Brissaud en 1895, s'est faite en moins de vingt ans, insensiblement mais complètement ». Pour Brissaud, dont les idées reflètent bien l'état d'esprit de la majorité des auteurs à cette époque, la maladie de Basedow est un syndrome nerveux — plus ou moins complexe selon les cas, non toujours identique, mais toujours comparable à lui-même — et « il s'en suit que les états morbides primitifs dont il est la manifestation permanente sont variables eux-mêmes; c'est-à-dire que le syndrome de Basedow peut survenir à la suite et par le fait de maladies très différentes. »

Ainsi, après avoir été dans une première phase, maladie essentielle, le goître exophtalmique dans une seconde phase a été ramené au rang de simple complexus symptomatique.

Cette évolution fut naturelle. Elle était le résultat et pour ainsi dire la conséquence logique de nombreux travaux qui montraient la fréquence de l'aspect clinique basedowien, en des circonstances aussi variées que nombreuses. Ne pouvant découvrir une pathogénie uniforme

à tant de cas disparates, sauf par quelques-uns de leurs symptômes, on devait être amené, afin de concilier les discordances, à abandonner l'idée de maladie pour adopter celle d'un syndrome mis en mouvement par le trouble d'un centre anatomique constant — en l'espèce le centre bulbaire — sous l'effet des causes les plus diverses, par exemple, lésionnelles, toxiques ou réflexes.

3. — Cette évolution en outre fut peut-être de quelque utilité. La maladie de Basedow était un caput mortuum qui s'est ainsi démembré petit à petit et si bien que dans une troisième phase, la phase actuelle, en mettant à leur place chacune des causes possibles du syndrome, en leur rendant une juste valeur, on a pu distinguer quelques formes morbides qui semblent bien reconstituer une maladie essentielle ou un groupe de maladies très voisines les unes des autres.

L'évolution que nous venons de tracer n'est sans doute pas encore terminée. Le groupe des formes qui représentent aujourd'hui la maladie de Basedow, ou bien se dissociera encore en types mieux définis, ou bien au contraire se concentrera en une seule entité morbide de cause univoque et seulement susceptible de varier dans l'un de ses éléments anatomo-cliniques.

Mais dès maintenant nous sommes en mesure, par des éliminations justifiées, de sortir du cadre de la maladie de Basedow, de faux Basedow pour n'y laisser qu'un certain nombre de faits autour desquels doit se circonscrire le débat.

Faux Basedow. — Parmi les faux Basedow il faut ranger d'abord ces goîtres simples qui, augmentant peu à peu de volume, finissent par exercer une compression sur le sympathique cervical et l'irritent. On sait qu'expérimentalement l'excitation du bout périphérique du sympathique cervical peut faire naître quelques-uns des signes de la maladie de Basedow, particulièrement les palpitations et l'exophtalmie. Il arrive donc que certains goîtres, lésant les troncs nerveux sympathiques, complètent par leur présence la triade symptomatique et donnent ainsi

le change, à l'aide d'un simple trouble mécanique. En pareil cas, tous les symptômes disparaissent quand l'irritation provocatrice est supprimée par l'extirpation du goître.

D'ailleurs, toute tumeur de la région cervicale ou peut-être médiastinale, comme des masses ganglionnaires, peut avoir les mêmes effets et le syndrome qui en résulte n'a pas plus que dans le cas précédent le droit de passer pour une forme, si fruste soit-elle, de la maladie de Basedow.

Il semble qu'il faille ranger dans la même catégorie les cas où le syndrome — toujours incomplet — de Basedow était provoqué et entretenu par une irritation sympathique qui pour être souvent peu évidente cliniquement, n'en était pas moins certaine. Il en était ainsi dans le cas de Laignel-Lavastine où le sympathique était engaîné et irrité par une pachy-pleurite du sommet du poumon gauche.

De même, certains goîtres exophtalmiques sans goître que Jaboulay a guéris par une simple sympathicectomie ne sont sans doute que des faits de même ordre.

De même encore, certains Basedow dits réflexes qui n'offrent qu'une ébauche du syndrome et disparaissent complètement dès que le point de départ de l'irritation nerveuse, polype nasal par exemple, a été supprimé.

Enfin, à l'époque où fleurissait la conception du syndrome de Basedow, c'est-à-dire il y a quelque vingt ans, on relevait avec beaucoup d'intérêt les observations dans lesquelles se rencontrait une symptomatologie plus ou moins nette de Basedow associée à celle d'une maladie organique du système nerveux : tabès, paralysie générale, syringomyélie, épilepsie. On était alors disposé à admettre que les symptômes du goître exophtalmique dépendaient de la maladie nerveuse et avaient leur origine dans une lésion de la région bulbo-protubérantielle. Malheureusement pour cette théorie on a presque toujours cherché en vain ces lésions, et quand on en a trouvé, elles n'offraient ni par leur localisation, ni par leur nature rien de probant. Aussi Brissaud pouvait-il dire : « On sait que l'anatomie pathologique éclaire d'une bien faible lumière ce côté si obscur du problème ».

Ces formes nerveuses réflexes de la maladie de Basedow ne peuvent plus guère être admises aujourd'hui. Il faut les rejeter définitivement. Mais avant de terminer ce qui a trait aux faux Basedow, nous tenons à signaler une cause d'erreur toujours possible et qui a une portée très générale au point de vue théorique et pratique. La vraie maladie de Basedow peut coexister avec un quelconque de ces types de faux Basedow. N'y pas songer serait parfois très fâcheux. Le diagnostic peut être malaisé, tout au moins au début, entre un goître simple irritant le sympathique et un goître basedowifié. Il est probable que les vrais syndromes de Basedow réflexes sont très rares, car il en est peu qui guérissent vraiment par le simple traitement de la lésion lointaine et qui semble provocatrice.

Enfin, rien n'empêche certains malades d'avoir à la fois un goître exophtalmique et une autre maladie organique du système nerveux. Il ne faudrait pas négliger la première, pour la raison juste en elle-même mais mal appliquée en certains cas, qu'elle ne peut être causée par la seconde.

Ces réserves étant faites, nous nous trouvons en présence des formes suivantes dont le groupement est d'une façon générale assez homogène tant au point de vue clinique qu'au point de vue anatomique.

1°. — *Maladie de Basedow-Type, essentielle, dite primitive.*

2°. — *Maladie de Basedow secondaire, c'est-à-dire apparaissant chez un sujet atteint de thyroïdite, soit non spécifique (de cause indéterminée), soit spécifique, syphilitique ou tuberculeuse.*

3°. — *Goître basedowifié.*

4°. — *Cancer basedowifié.*

5°. — *Basedow frustes, comprenant entr'autres faits ceux auxquels on a appliqué l'étiquette de basedowisme, de basedowoïde, de cœur goîtreux, d'hyperthyroïdisme, etc.*

Rappelons rapidement pour chacune de ces formes, le tableau clinique qui la caractérise.

1°. — **La maladie de Basedow Type,** dite encore primitive ou essentielle, est la forme fondamentale si l'on peut dire, celle qui, de tout temps, a frappé les auteurs par la constance et la netteté de ses symptômes et donne au plus haut degré l'impression d'être une entité morbide autonome; celle qui représente le terrain le plus solide pour les recherches anatomo-pathogéniques. Les malades qui en sont atteints, des jeunes femmes le plus souvent, offrent au complet le tableau classique de la maladie, formé des quatre signes cardinaux: hyperthrophie thyroïdienne, exophtalmie, tachycardie, tremblement auxquels s'ajoutent les signes accessoires comme la diarrhée, l'amaigrissement rapide, etc...

Ce qui caractérise encore le Basedow-type, c'est son début: l'affection apparait en effet comme une maladie primitive ou essentielle, surprenant un sujet en pleine santé, quelquefois de façon brusque, plus souvent progressive. Si parfois une émotion ou un choc moral peuvent être incriminés, le plus souvent aucune cause apparente ne peut être invoquée. Un dernier caractère du Basedow type, c'est l'irrégularité de son évolution; ordinairement lente, progressive, elle est cependant sujette à de fréquantes rémissions spontanées, souvent très longues, exceptionnellement définitives.

2°. — **Basedow secondaire, Basedow et thyroïdites.** — A côté de ce premier type, il faut placer immédiatement la forme qui apparait dans le cours d'une thyroïdite infectieuse, d'une tuberculose ou d'une syphilis thyroïdienne.

Les faits cliniques de ce genre commencent à être nombreux. Ils sont parfois des plus nets.

La thyroïdite à grand fracas a des symptômes qui lui sont propres: douleur cervicale propagée aux épaules et à la nuque, dysphagie, gonflement de la thyroïde ou empâtement diffus de la région thyroïdienne, fièvre élevée. Mais il arrive qu'à ceux-ci s'ajoutent une tachycardie persistante, de l'exophtalmie, des crises de dyspnée, des poussées congestives, parfois des tremblements et des contractions tétaniques. Singer et Simonin ont signalé des troubles semblables. Quand ils ne retrocèdent pas avec

la guérison de la thyroïdite, la maladie de Basedow se trouve ainsi constituée. Et la relation de cause à effet entre les deux affections parait indiscutable.

Moins démonstratives sans doute, mais encore fort importantes sont les observations de maladie de Basedow succédant à une infection grave qui n'a pas en apparence intéressé la thyroïde ou ne l'a que légèrement atteinte. Les thyroïdites infectieuses ne constituent pas en effet une lésion évoluant à grand bruit. Les travaux de Roger et Garnier, de Torri, de Crispino ont montré la fréquence des lésions thyroïdiennes dans les maladies infectieuses, sans réaction clinique bien appréciable. Bertoye, dans sa thèse de 1888, relevait déjà des maladies de Basedow nées de semblable manière.

Gayme, Mignon, Gilbert et Castaigne, Coissard ont vu le goître exophtalmique succéder à la fièvre typhoïde, Massaro, Rheinhold, à la grippe, Weill et Diamantberger Froment, Mignon, Gayme, Mouriquand et Bouchut, au rhumatisme articulaire aigu et les recherches de Vincent sur la fréquence des thyroïdites larvées dans le rhumatisme sont venues confirmer l'intérêt de ces dernières constatations.

En ce qui regarde les rapports de la tuberculose et du Basedow, la question se présente de la même façon que dans les thyroïdites, c'est-à-dire que dans certains cas la tuberculose thyroïdienne est certaine et peut être mise directement en cause, tandis que dans d'autres cas, les plus nombreux d'ailleurs, le syndrome se montre chez un malade notoirement tuberculeux, mais sans localisation démontrable sur le corps thyroïde. Un bel exemple de goître exophtalmique tuberculeux est celui qu'ont donné Gilbert et Castaigne en 1889. Ils purent mettre en évidence des follicules et des bacilles tuberculeux dans la glande.

Ramond et Bloch, Laignel-Lavastine et Bloch ont relaté des observations fort intéressantes de cas appartenant à la deuxième catégorie, c'est-à-dire de maladie de Basedow paraissant nettement secondaire à une infection tuberculeuse, mais sans qu'il fut possible de prouver anatomiquement l'enchaînement des deux phénomènes morbides.

La thyroïdite syphilitique enfin a été mise en cause et avec raison quand le syndrome de Basedow s'est développé d'une façon complète au cours d'une syphilis en évolution et a rétrocédé ou guéri sous l'effet du traitement spécifique; c'est ce qu'ont pu voir Abrahams, Von Pezold, Bernhardt, Sainton.

3°. — **Goître basedowifié.** — Une forme beaucoup mieux connue et fréquente de la maladie de Basedow est celle qui atteint les sujets porteurs depuis longtemps déjà d'un goître simple. Ce sont les goîtres basedowifiés de Pierre Marie.

Le syndrome caractéristique n'apparaît que de nombreuses années après le début de la tumeur thyroïdienne, et dans des conditions variables, souvent sans cause apparente. Parfois il semble qu'on puisse incriminer un trouble moral, le surmenage sous une forme quelconque, ou bien une poussée congestive thyroïdienne due à la menstruation, la grossesse, l'accouchement ou encore une infection.

Suivant Gauthier (de Genève), c'est presque uniquement cette variété de Basedow que l'on observerait dans les régions goîtrigènes.

Les troubles basedowiens se développent en général lentement, et sauf ceux de l'appareil circulatoire, semblent moins prononcés et moins graves que dans la maladie primitive. Pierre Marie, qui a étudié avec grand soin les aspects cliniques des goîtres basedowifiés, a insisté sur deux de leurs symptômes particuliers: la « dyspnée plus ou moins continue avec paroxysmes d'une intensité souvent effrayante et surtout nocturnes, ...une sialorrhée vraiment extraordinaire ».

Enfin, il était classique d'admettre au début de l'ère chirurgicale du Basedow que l'opération ne donnait de résultats heureux et constants que dans les goîtres basedowifiés. Mais il est maintenant certain qu'à l'origine on a souvent confondu et rangé dans cette même catégorie des faits nettement dissemblables, comme les faux goîtres exophtalmiques agissant par compression nerveuse cervicale, dont nous avons parlé.

Il est difficile d'apprécier la fréquence du goître basedowifié par rapport à celle de la maladie de Basedow primitive. Les opinions des auteurs varient beaucoup à ce sujet, non seulement en raison des milieux où ils observaient, mais encore par suite d'appréciations personnelles à chacun d'eux. Cependant, on peut dire que cette fréquence est grande si l'on en juge par les recherches d'Alamartine qui, dans les statistiques des chirurgiens allemands, trouve un tiers d'anciens goîtreux parmi les Basedowiens ayant subi une opération.

Ainsi tend-on de plus en plus à considérer le goître basedowifié ou basedowifiant, suivant l'appellation des Lyonnais à la suite de Poncet, comme une simple variété étiologique de la maladie de Basedow. Nous examinerons plus loin les faits anatomo-pathologiques qui permettent ou permettront d'élucider cette question.

1°. — **Cancer basedowifié.** — Mais les goîtres simples ne sont pas les seules tumeurs thyroïdiennes susceptibles de revêtir l'aspect clinique du Basedow et on connaît un bon nombre d'exemples de goîtres cancéreux basedowifiés. Sans remonter jusqu'à des cas trop anciens et peut-être discutables, on peut citer des observations de Poncet, de Poncet et Bouveret, de Bérard, de Delore et Alamartine, de Loëwy. Parfois le syndrome de Basedow est fruste et n'est reconnu qu'à un examen approfondi. Carrel-Billard dans sa thèse sur les Tumeurs malignes du corps thyroïde a montré que les faits de cette sorte étaient fréquents. Dans la plupart des cas qui ont été publiés, le syndrome était complet. Et voici les diverses apparences cliniques que peut prendre la combinaison des deux affections.

Tantôt, comme dans un cas de Clunet, le goître exophtalmique attire seul l'attention, et le cancer n'est reconnu qu'à l'examen anatomique du corps thyroïde. Tantôt il s'agit d'un cancer primitif qui, au cours de son évolution, se complique du syndrome basedowien. Tantôt enfin, il semble que la transformation maligne d'un ancien goître banal et les manifestations du Basedow soient des phénomènes concordants.

5°. — **Basedow frustes.** — Nous avons réuni en un seul groupe et sous le nom de Basedows frustes, terme dont s'est servi le premier Pierre Marie, divers états pathologiques qui, quoique séparés les uns des autres par des nuances souvent fort appréciables, paraissent tous avoir entre eux une parenté clinique et une communauté d'origine assez nette. Nous ne nous faisons pas d'illusions sur la valeur nosographique que possède dès aujourd'hui ce groupement. Elle est faible, mais en attendant que nous puissions l'établir — comme nous nous sommes efforcés de le faire pour les autres formes du Basedow — sur des bases anatomo-pathologiques sérieuses, nous avons du moins quelques arguments d'analogie assez frappants pour nous autoriser à conserver les Basedow frustes dans le cadre général de la maladie.

Les formes frustes ou mieux, dit encore Pierre Marie, mal venues », sont celles dans lesquelles, chacun le sait, le syndrome est réduit à un petit nombre de ses signes fondamentaux, étant entendu que le signe constant et qui ne saurait manquer est la tachycardie.

Une des formes frustes qui montre le mieux son droit à être rangée à côté de la maladie de Basedow est sans doute ce qu'on appelle le *Cœur thyrotoxique* ou *Thyrotoxicose cardiaque*. Rose qui fut un des premiers à étudier méthodiquement les troubles cardiaques des goitreux, les considérait comme secondaires à des lésions pulmonaires. Kraus établit qu'au type pneumonique il fallait joindre un type thyrotoxique différent, indépendant de toute compression et caractérisé par de la tachycardie habituelle, des palpitations avec angoisse précordiale, une légère augmentation de la matité cardiaque auxquelles s'associaient parfois une légère exophtalmie, du tremblement, des sueurs. Minnich, Kocher, puis de très nombreux auteurs, Hofmeister, Schranz, Blauel, Müller, Schlayer et en France Léon Bernard et Cawadias, ont confirmé les conclusions de Kraus en montrant que les deux types pneumique et thyrotoxique pouvaient se combiner.

Or, comme le fait remarquer Lenormant dans son rapport de 1910, ces troubles cardiaques qui ne s'expliquent

pas habituellement par la compression, qui n'appartiennent aux goîtres simples que d'une façon accidentelle, puisque les myxœdémateux et les crétins sont habituellement des bradycardiques, ressemblent extraordinairement aux phénomènes cardiaques du goître exophtalmique et semblent se rattacher à quelque cause de même ordre, sinon exactement semblable. Kraus disait que ces troubles thyrotoxiques étaient analogues à ceux produits par une surcharge artificielle de produits thyroïdiens.

On a décrit, en effet, un syndrome de Basedow lié à l'ingestion de produits thyroïdiens. Et les observations sur lesquelles est basée cette description ont une importance considérable. Elles donnent le moyen de souder plus étroitement les manifestations cliniques voisines dans lesquelles le corps thyroïde est intéressé à un degré quelconque. Les cas les plus démonstratifs sont: celui de Beclère qui observe, chez un myxœdémateux ayant pris par erreur une dose considérable de corps thyroïde, de l'exophtalmie, de la tachycardie, de l'agitation, de la polyurie; celui de Notthaft dont un malade obèse à la suite d'un traitement thyroïdien intensif eut de l'exophtalmie bilatérale de l'hypertrophie thyroïdienne, de la tachycardie et du tremblement; celui de Cavazzani concernant une femme atteinte de Basedow à la suite d'une injection excessive de corps thyroïde pris comme agent d'amaigrissement; les deux cas de Sainton enfin, qui vit apparaître le syndrome complet chez une goîtreuse et chez une myxœdémateuse soumises à l'opothérapie thyroïdienne.

Les médecins genevois ont vu d'ailleurs l'iode, médicament thyroïdien, causer les mêmes effets dans certaines circonstances.

Après ce qui vient d'être dit, on comprendra mieux sans doute la tendance moderne à étendre, un peu trop peut-être, le champ de ces manifestations basedowiennes liées à des troubles thyroïdiens auxquelles certains auteurs allemands et américains, donnent sans distinction le nom un peu aventuré d'hyperthyroïdisme.

Ainsi, Sainton et Delherm ont-ils décrit le basedowisme congénital qui est une « hyperesthésie ou une hyperex-

citabilité naturelle particulière aux femmes et se manifestant sous l'effet d'un trouble émotif quelconque par une exophtalmie légère avec éclat particulier du regard, du gonflement du cou, de la fréquence des battements cardiaques, un état trémolent léger.

Ainsi Stern a-t-il tenté d'isoler un type de malades appelés Basedowoïdes. Ceux-ci sont des hommes à prédisposition héréditaire nerveuse et chez lesquels vers l'âge de vingt ans apparait un syndrome basedowien un peu effacé : palpitations avec angoisse, goître petit, mou ou résistant, avec des nodosités colloïdes, mais causant une gêne très vive, dyspnée spasmodique, tremblement, pouls rapide, mais au-dessous de 120. Ces malades ne guérissent pas, mais par contre ne deviennent jamais de vrais Basedow. Pour Falta, au contraire, cette forme prédispose au Basedow. On a été plus loin encore et les thyrotoxicoses goîtreuses ont donné l'idée de chercher si certaines névroses cardiaques n'étaient pas tout simplement un trouble thyroïdien et ne se rattachaient pas aux formes les plus atténuées de Basedow.

Aschner, utilisant les recherches d'Eppinger et Hess sur les vagotoniques et les sympathi-cotoniques, aurait trouvé dans une certaine sensibilité à l'adrénaline le moyen de reconnaître les thyréotoxicoses des névroses cardiaques pures.

Puis Stark a décrit les thyréotoxicoses avec prédominance de phénomènes nerveux et psychiques que l'examen du sang ou divers troubles du métabolisme permettraient de reconnaître, et Sainton assimile ces formes au nervosisme thyroïdien de Léopold Lévi.

Enfin, Alquier décrit sous le nom de Basedowisme ou Névrose vaso-motrice des cas dans lesquels on trouve des troubles vaso-moteurs avec cœur instable et facilement excitable, de la dyspepsie nerveuse, du tremblement et des troubles psychiques, cas qui pour lui relèvent d'une névrose par déréglement ou dysfonction de l'innervation végétative.

Mais vraiment le cadre semble s'élargir exagérément cette fois. Ce chapitre d'attente dans lequel nous avons

classé indistinctement toutes les formes frustes de goître exophtalmique, a pour but de montrer dans quel sens la maladie de Basedow a regagné ce qu'elle a perdu du côté des faux goîtres exophtalmiques et des syndromes d'origine nerveuse.

Il convient cependant d'être prudent et de ne pas rattacher avec trop de hâte au syndrome d'intoxication thyroïdienne des types cliniques encore mal connus et qui n'ont avec lui que des analogies souvent fort lointaines.

CHAPITRE II

LES LÉSIONS ORGANIQUES DANS LA MALADIE DE BASEDOW

Nous nous sommes efforcés d'isoler, parmi les troubles morbides divers auxquels on a appliqué le terme générique de maladie de Basedow, ceux qui ont seuls quelque titre à conserver cette dénomination. Et pour procéder à cette sélection, nous avons surtout invoqué jusqu'ici des arguments cliniques. Notre but est de rechercher maintenant dans le domaine de l'anatomie pathologique les éléments de connaissance propres à nous éclairer sur la même question.

Nous devons donc passer en revue les lésions qu'on rencontre dans la maladie de Basedow et retenir celles qui présentent un certain caractère de constance. Ce sont celles-ci, s'il en est de telles, qui nous fourniront évidemment le substratum anatomique de l'affection. Et ainsi d'une part, aurons-nous quelque nouvelle raison pour justifier la sélection que nous avons faite, d'autre part, serons-nous autorisés à dire : toute explication pathogénique du Basedow, quelle qu'elle soit, doit avant tout tenir compte d'une certaine altération organique que voici.

En soumettant à une analyse méthodique les lésions basedowiennes dans leur ensemble et telles que nous les ont fait connaitre les travaux modernes, on s'aperçoit très vite qu'elles peuvent être divisées en deux grandes catégories :

1° Les lésions d'organes très variés, inconstantes et contingentes, et que nous considérons comme accessoires ou secondaires.

2° Les lésions de l'appareil thyroïdien, qui au contraire, sont constantes et que nous placerons au premier plan.

Entre ces deux types, prend place la catégorie des lésions du sympathique cervical qui, quoique inconstantes, sont cependant plus importantes que les premières et méritent d'être discutées à part.

Nous passerons rapidement en revue, pour être complets, les lésions de la première catégorie et celles du sympathique, dont la description se trouve dans les travaux les plus anciens et auxquelles les recherches modernes n'ont rien ajouté. Nous nous attacherons surtout à l'étude des lésions de l'appareil thyroïdien.

§ 1. **Lésions inconstantes et accessoires.** — Il est peu d'organes qui n'aient été trouvés occasionnellement altérés dans les autopsies de basedowiens.

Le *cœur* qui avait été mis en cause par les premiers observateurs de la maladie et dont les troubles sont constants, a été l'objet d'examens minutieux et répétés. Le plus souvent, il ne présente aucune lésion. Quand il est anormal, il est loin d'avoir toujours le même aspect. Tantôt, il est petit et flasque, tantôt il est nettement dilaté, tantôt il est hypertrophié d'une façon très appréciable. Les lésions des orifices sont exceptionnelles et n'ont aucun rapport avec la maladie de Basedow. On a constaté parfois un certain degré d'insuffisance, soit de l'orifice mitral, soit de l'orifice aortique ou de l'épaississement du bord des valvules. Le myocarde peut être altéré. Ehrhardt d'une part, Eppinger de l'autre, ont noté de la dégénérescence graisseuse avec pigmentation brune des cellules du myocarde.

Les *poumons* sont souvent atteints de tuberculose.

Le *tube digestif* ne présente aucune altération particulière.

L'*intestin* est fortement congestionné, lorsqu'il y a eu de la diarrhée profuse et prolongée. Howse a publié un cas dans lequel la muqueuse intestinale était gonflée et injectée avec pigmentation des follicules clos et ecchymoses capillaires au niveau des plaques de Peyer.

Les *glandes annexes* du tube digestif n'ont presque jamais été trouvées malades.

Le *foie* peut présenter de la congestion et de la dégénérescence.

Le *pancréas* est parfois altéré, mais d'ailleurs assez rarement dans le cas de maladie de Basedow compliqué de glycosurie. Murray a signalé une augmentation notable du tissu conjonctif avec disparition des îlots de Langerhans. Pettavel relate dans un travail récent une dégénérescence allant jusqu'à la nécrose des îlots de Langerhans avec infiltration leucocytaire.

Le *rein*, malgré l'albuminurie dont s'accompagne parfois le Basedow n'offre pas, le plus souvent, de lésions appréciables.

Les *glandes génitales* sont atrophiées dans certains cas, mais nous ne savons rien des modifications de structure qui correspondent peut-être à cette atrophie.

Il y a très peu de faits anatomiques concernant l'état des *glandes surrénales* dans la maladie de Basedow. Pettavel, dans quatre cas de Basedow associés au « Status lymphaticus », a observé une diminution de la substance médullaire analogue à celle que Wiesel et Hedinger avaient déjà signalés dans le Status lymphaticus pur.

Les *ganglions lymphatiques*, et d'une manière générale les organes adénoïdiens, sont fréquemment hypertrophiés, mais cette anomalie semble étroitement liée à celle de l'appareil thyro-thymique et sera étudiée en même temps qu'elle.

Askanazy et Ehrhardt donnent des altérations musculaires la description suivante: l'état graisseux est visible macroscopiquement. Microscopiquement les fibres musculaires ont perdu leur striation, sont devenues finement granuleuses ou homogènes et parsemées de gouttelettes graisseuses ou de vacuoles. La lipomatose est non seulement parenchymateuse mais interstitielle; les noyaux prolifèrent. Les nerfs intra-musculaires sont intacts. Ehrich, par contre, n'a pas trouvé de lésions musculaires.

La constance et l'importance de l'exophtalmie avaient incité autrefois les médecins à en chercher la cause dans une lésion de la *cavité orbitaire*. Cette lésion est, on peut le dire, inconstante ou du moins absolument exceptionnelle et sans aucune signification. La prolifération du tissu graisseux, quand on la rencontre, n'est pas plus marquée

que chez certains sujets qui n'ont jamais présenté d'exophtalmie. La dilatation des vaisseaux de l'orbite, et particulièrement des vaisseaux musculaires, est un fait plus intéressant. Recklinghausen et Neumann auraient, en outre, observé dans des muscles un certain degré de dégénérescence graisseuse. Du reste, rien d'étonnant à ces résultats négatifs puisqu'on sait que l'exophtalmie disparaît après la mort!

A part quelques exemples d'association de maladie de Basedow et d'acromégalie, à notre avis très sujets à caution, *l'hypophyse* a été trouvée intacte quand le Basedow est pur. Si Mattiesen dans un cas l'a trouvé hypertrophiée, Hämig l'a trouvée normale dans les neuf cas où il l'a examinée avec quelquefois légère chromophilie cellulaire.

Quant aux lésions des *centres nerveux* bien qu'elles aient été recherchées avec beaucoup de soins, surtout à une époque où l'on pensait que le syndrome de Basedow avait pour origine essentielle un trouble des centres nerveux, elles sont extrêmement rares, parfois douteuses, aussi variables par leur forme que par leur localisation si bien que, malgré la meilleure volonté, on ne peut admettre qu'elles offrent un intérêt quelconque.

Rappelons qu'en ce qui regarde la moelle, Virchow a observé une fois l'obstruction du canal épendymaire avec hyperplasie de la névroglie et dégénérescence granuleuse des vaisseaux spinaux; Geigel, une sclérose de la partie supérieure de la moelle; Müller, une dégénérescence du cordon de Goll.

Au niveau des centres supérieurs, Cheadle a vu les vaisseaux du bulbe considérablement dilatés, Joffroy et Achard ont constaté la même dilatation vasculaire avec infiltration leucocytique des gaines lymphatiques. Hale Wite, Greenfield, Grainger-Stewart et Gibson, Vandervelde et Le Bœuf ont signalé la présence de foyers hémorragiques punctiformes au niveau du quatrième ventricule. Müller a rencontré, lui aussi, ces lésions hémorragiques, mais il les considère avec raison comme des phénomènes agoniques.

Il faut citer encore l'observation de Mendel concernant un cas d'atrophie unilatérale du corps restiforme avec développement inégal des faisceaux solitaires, celle de Pierre Marie et Marinesco dans laquelle l'atrophie des faisceaux solitaires chez un tabétique se compliquait de celle de la racine ascendante du trijumeau, enfin, un cas de lésion du corps restiforme rapporté par Ketzior et Zanietowski.

C'est tout, ou à peu près tout. Et si nous avons tenu à rappeler ces faits déjà bien anciens, c'est pour permettre de juger de la faible importance qu'il convient d'attribuer aux lésions des centres nerveux dans le goître exophtalmique.

En somme, le bilan des altérations organiques que nous venons de passer en revue et que relèvent les autopsies les plus minutieuses, ne peut rien nous apprendre sur la cause de la maladie. Ces lésions sont rares et variables, sans aucun caractère de spécificité, et n'expriment sans doute pas autre chose que la coïncidence possible d'affections diverses avec celle de Basedow, ou bien l'atteinte d'organes soumis pendant un temps trop long à un trouble fonctionnel permanent, ou encore de simples perturbations agoniques. C'est à dire qu'elles n'ont rien à faire directement avec la maladie de Basedow et qu'elles sont seulement des altérations secondaires et tardives.

Sans vouloir empiéter sur un autre chapitre, celui de la pathogénie, nous croyons utile de faire remarquer ici, quel faible appui certaines théories glandulaires du goître exophtalmique, celles qui font intervenir l'hypophyse, les surrénales, les glandes génitales (séparément ou toutes ensemble), trouvent dans l'anatomie pathologique. Sans doute, quand une maladie ne laisse nulle trace visible dans tel ou tel organe, peut-on dire qu'il s'agit d'une lésion trop délicate pour être décelée par les moyens actuels d'investigation ou encore d'un simple trouble fonctionnel ! Mais ce n'est pas le cas de la maladie de Basedow type qui comporte des lésions dont certaines ne manquent pour ainsi dire jamais. Il semble donc logique de prendre

d'abord ces dernières comme base des explications pathogéniques.

§ 2. **Lésions du sympathique.** — On comprend du moins que la théorie sympathique ait eu un moment de vif succès et qu'elle ait conservé des adeptes, car en dehors des considérations physiologiques fort intéressantes desquelles elle est née, elle peut faire valoir à son avantage d'assez nombreuses observations anatomiques.

Le premier cas connu d'altération du sympathique dans la maladie de Basedow est dû à Recklinghausen et concerne un malade de Traube dont le nerf était partiellement atrophié. Birmer put, peu de temps après, faire une constatation analogue. Puis Trousseau publia l'observation d'un malade chez lequel Lancereaux et Peter avaient découvert une sclérose des ganglions cervicaux du sympathique, avec atrophie des éléments nerveux. Cette lésion fort bien étudiée fut ainsi décrite: « Les ganglions supérieurs et les moyens étaient normaux d'aspect et de grosseur. Il n'en était plus de même du ganglion cervical inférieur, surtout du côté droit. Non seulement il était plus gros qu'à l'état normal, mais encore beaucoup plus rouge et plus richement vascularisé. Au microscope on trouve de nombreux vaisseaux dans son parenchyme, un abondant feutrage de tissu conjonctif au milieu des fibres duquel se voyaient des noyaux et des cellules fusiformes. Les cellules ganglionnaires étaient très petites, rares, muriformes, beaucoup réduites à de simples granulations, les tubes nerveux peu nombreux et comme étranglés au milieu du tissu.

Geigel a trouvé les deux sympathiques cervicaux en voie d'atrophie dans une gaine de tissu cellulo-adipeux. Dans un cas de Virchow ils étaient atteints de névrite interstitielle. Reith, Archibald et Beveridge ont décrit des lésions des ganglions sympathiques inférieur et moyen qui hypertrophiés et durs ressemblaient à des ganglions lymphatiques tuberculeux. Cette altération était étendue à divers rameaux sympathiques cervicaux particulièrement ceux qui accompagnent les artères thyroïdiennes et la vertébrale.

Mac Donnel et Moore ont cité un cas d'infiltration graisseuse du ganglion cervical inférieur.

W. Pepper a constaté des lésions ganglionnaires et surtout des modifications du plexus nerveux cardiaque qui semblait fibreux en différents endroits.

L'observation de Shingleton Smith est fort intéressante. Cet auteur ayant examiné histologiquement les ganglions sympathiques qui étaient d'apparence saine a trouvé des altérations fort nettes. Les cellules nerveuses étaient atrophiées et parsemées de gouttelettes graisseuses. Dans l'espace vide qui les entourait, on apercevait une capsule cellulaire remplie de noyaux.

Tous ces faits sont relativement anciens; mais beaucoup plus près de nous, divers auteurs ont pu en confirmer l'exactitude. Hezel et Ehrhardt citent la dégénérescence avec sclérose conjonctive qui atteint parfois le sympathique cervical.

Ehrich, examinant deux sympathiques cervicaux enlevés chirurgicalement, a trouvé les ganglions très altérés, surtout le droit, qui était trois fois plus gros que le gauche. Ces lésions étaient caractérisées par une sclérose conjonctive, l'envahissement par la graisse des faisceaux nerveux, et au niveau des cellules par une rétraction du protoplasma et des noyaux avec formations vacuolaires et dégénérescence graisseuse.

Dans un cas de Horand, il y avait augmentation de volume du tronc nerveux, sclérose et diminution du nombre des cellules ganglionnaires en partie étouffées par la prolifération conjonctive.

Aoyagi a observé des lésions analogues et dans les cellules des vacuoles et des altérations nuclaires.

Il serait vain de nier l'intérêt et l'importance de ces constatations anatomiques. Au lieu d'être tout à fait disparates comme les lésions que nous avons passées en revue dans le paragraphe précédent, celles du sympathique présentent une régularité de forme assez apparente. Elles consistent surtout en une atrophie des éléments nerveux avec dégénérescence graisseuse et prolifération périphérique et interstitielle, soit conjonctive, soit graisseuse.

Malheureusement pour la théorie sympathique, ces lésions ne semblent appartenir qu'à un petit nombre de

cas de goître exophtalmique et beaucoup d'auteurs les ont minutieusement cherchées sans pouvoir les mettre en évidence. Paul, Ranvier, Rabejac, Wilks, Dejerine ont, dans les cas qui se sont présentés à eux, constaté que l'appareil sympathique cervical était tout entier et complètement normal.

Récemment, Mac Callum a rapporté le résultat de deux examens histologiques du sympathique qui ont été également négatifs. Il dit exactement: « Nous n'avons trouvé aucune altération pathologique à moins que la présence d'un certain nombre de cellules ganglionnaires retractées et fortement colorées ne soit pathologique. Ce ganglion était fixé au formol, et celui de l'autre côté fixé à l'alcool ne présentait pas ces modifications si bien qu'elles ne me paraissent pas avoir beaucoup d'importance ».

On est autorisé à conclure, semble-t-il, que les altérations du sympathique sont loin d'être constantes, du moins avec les méthodes de technique que nous possédons aujourd'hui. Et sans vouloir nier, bien entendu, le rôle joué par le sympathique dans la maladie de Basedow, on peut admettre qu'il n'en est pas très certainement le phénomène essentiel.

CHAPITRE III

LES LÉSIONS PRINCIPALES DE LA MALADIE DE BASEDOW

Par éliminations successives, nous avons réduit les lésions organiques que comportent la maladie de Basedow à un groupe d'altérations si fréquentes — sinon toutes absolument constantes — que ne peut manquer de se trouver parmi elles le substratum anatomo-pathologique correspondant aux troubles morbides basedowiens.

Ces altérations sont principalement celles de deux organes que rapproche une origine embryonnaire commune : la thyroïde et le thymus, tous deux dérivés branchiaux, et accessoirement les altérations des ganglions cervico-thoraciques et du sang.

Nous les étudierons dans cet ordre. Les plus connues et très probablements les plus importantes, sont les modifications subies par la glande thyroïdienne. Celles qu'on a rencontrées exceptionnellement dans les parathyroïdes autres dérivés branchiaux s'y rattacheront tout naturellement.

Les faits qui concernent le thymus et l'appareil ganglionnaire de la région, proviennent pour la plupart d'observations récentes ; moins nombreuses, sans être pour cela moins dignes d'intérêt, elles sont encore plus difficiles à interpréter. Nous les exposerons en second lieu avant de dire, pour terminer cet important chapitre, quelques mots des recherches qui ont été faites sur l'état du sang dans la maladie de Basedow.

Dès maintenant, nous tenons à faire remarquer que dans tout ce qui va suivre, il ne sera strictement question que des éléments de connaissance fournis par les observations anatomiques de pièces d'autopsie ou de pièces chi-

rurgicales. Ces matériaux sont relativement abondants pour certaines formes du Basedow: le goître exophtalmique type ou le goître basedowifié par exemple; mais ils sont insuffisants ou nuls pour d'autres comme les thyroïdites à symptômes basedowiens ou surtout certaines formes frustes dont la filiation avec le Basedow type sera peut-être un jour anatomiquement établie d'une manière rigoureuse, mais ne repose encore que sur des analogies cliniques et physiologiques qui n'ont pas leur place ici.

§ 1. Les Lésions thyroidiennes du Basedow type

Le corps thyroïde a été un des organes le plus anciennement et le plus souvent examinés dans les autopsies de Basedowiens. Le nombre des auteurs qui en ont décrit les aspects est considérable et la variété des descriptions ne l'est pas moins. Nous voudrions exposer les travaux d'une façon assez complète et assez impartiale pour que la forme anatomique du Basedow s'en dégage pour ainsi dire d'elle même et ait ainsi toute la vérité désirable. Mais, d'une part, l'ordre chronologique pur, le plus logique, serait fastidieux et exposerait à des redites; d'autre part, nous nous croyons autorisés à faire ici état de recherches personnelles toutes récentes poursuivies avec notre ami Jean Clunet. Nous adopterons donc le plan suivant, un peu artificiel, mais qui a du moins le mérite de la clarté:

1° nous rangerons les auteurs par catégories suivant le type ou les détails de la description qu'ils ont donnée;

2° nous ferons connaître nos propres recherches et

3° nous essaierons de grouper, dans une vue d'ensemble, les altérations les plus caractéristiques du corps thyroïde basedowien.

I. **Altérations thyroïdiennes variables. Aucune régularité de structure de ces lésions.** — L'opinion qui veut que ces altérations n'aient aucune régularité et présentent les formes les plus variées est sans doute celle qui a eu cours le plus longtemps et a été le plus aisément acceptée,

C'est ainsi que dans de nombreux traités classiques récents le corps thyroïde peut présenter toutes les variétés du goître et aucun caractère connu ne relie ces lésions.

Nous ne nous attarderons pas à citer tous les travaux qui parlent dans ce sens. Ils n'ont qu'une valeur négative et il ne servirait à rien de reprendre ici la description de toutes les variétés du goître. Bornons-nous à signaler parmi les plus importantes constatations de cette sorte, celles de Joffroy et Achard 1893, qui pourtant étaient des partisans déclarés de la théorie thyroïdienne; de Reinbach 1895, de Langhans 1907, dont l'étude est basée sur l'examen de 29 pièces enlevées par Kocher, de Shepherd et Duval 1909 qui, afin de juger, disent-ils, la question, ont comparé au point de vue histologique 59 cas de lésions thyroïdiennes de toutes sortes dont 18 se rapportaient cliniquement à des maladies de Basedow.

Si, tout près de nous — comme l'indiquent les dates précédentes — la conception d'un goître indifférent dans le Basedow a été sérieusement soutenue, il convient de remarquer que depuis longtemps déjà, elle ne cesse de perdre du terrain aux dépens de la conception opposée.

II. **Lésions thyroïdiennes spéciales au Basedow.** — Cette idée a, elle aussi, des origines assez lointaines. Elle remonte à la thèse de Bertroye 1888, dans laquelle se trouvaient exposées les observations anatomiques de Renaut, reprises et complétées au Congrès de 1895. Il semble bien que Renaut soit ainsi le premier qui ait décrit des lésions thyroïdiennes spéciales au Basedow et qui ait donné l'appui de l'anatomie pathologique aux hypothèses pathogéniques encore toutes récentes de Gauthier (de Charolles) et de Möbius.

L'éminent histologiste a donc ouvert la voie aux chercheurs qui ont peu à peu mis en évidence les formes structurales particulières du goître exophtalmique. Ce goître, tel qu'il le vit en 1888 était une variété particulière de thyroïdite avec sclérose intralobulaire effaçant les voies lympathiques, sauf dans les intervalles des lobules. Sans

toucher au fond même de cette description, il y a ajouté des détails intéressants, au cours de la discussion du Congrès de 1895, grâce à l'examen d'une pièce chirurgicale enlevée par Jaboulay.

« L'injection interstitielle, imprégnante et fixatrice (du mélange osmo-picro-argentique) a développé au maximum les espaces interlobulaires. Tous les lobules sont séparés les uns des autres par de larges bandes de tissu conjonctif lâche où coulent les vaisseaux sanguins de distribution. Les veines sont gorgées de sang, les lymphatiques sont immenses ... dans l'intérieur des lobules pas un lymphatique ne se montre,... tout le système des lymphatiques intralobulaires est annulé.

« Les grains thyroïdiens marginaux seuls débitent leur substance colloïde, dans les lymphatiques interlobulaires, demeurés à leur portée comme voie d'issue. Au centre, la voie sanguine veineuse subsiste seule ».

En ce qui regarde les éléments de la glande elle-même, Renaut accepte très volontiers le terme « cirrhose hypertrophique » qui correspond à ce qu'il a vu. Entre les grains à contenu colloïde d'apparence normale ou en voie de cloisonnement et de prolifération par végétations papilliformes de la paroi, on rencontre constamment des boyaux glandulaires jeunes, néoformés analogues à ceux qui constituent tout le parenchyme d'un corps thyroïde en voie de développement à partir du quatrième mois de la vie intra-utérine. Tout ce parenchyme de nouvelle formation est intérieur au lobule. Les grains d'apparence normale sont ordinairement marginaux.

En outre, Renaut distingue dans le lobule une secrétion centrale d'aspect fœtal, la *thyromucoïne* non colorable par l'éosine et une secrétion périphérique adulte, le *thyrocolloïne* éosinophile.

Les lésions des lympathiques intra-lobulaires décrites par Renaut sont particulières à cet auteur et n'ont reparu depuis dans aucune autre étude. Mais ce point mis à part, les modifications de la glande comportant une prolifération à la fois du parenchyme et du tissu conjonctif méritent bien d'être classées dans les cirrhoses hypertrophiques.

a) **Cirrhose thyroïdienne.** — C'est Létienne, dit Brissaud, qui aurait appliqué le premier ce terme aux lésions de la thyroïde basedowienne.

La conception d'une cirrhose hypertrophique a paru satisfaisante à un certain nombre d'auteurs, surtout français. Brissaud, sans croire très fort à la spécificité d'un type anatomique, l'acceptait volontiers. Elle semble s'appliquer aux descriptions de Soupault : « Au début, sous une influence inconnue, peut-être en raison d'une circulation plus active, l'élément glandulaire acquiert un développement exceptionnel. Secondairement, sous l'influence de ce travail irritatif, le tissu interstitiel réagit, se développe, devient exhubérant et étouffe l'élément glandulaire qui persiste par place sous forme de kyste ou de nids cellulaires. »

La cirrhose hypertrophique est encore admise aujourd'hui par l'école lyonnaise. C'est elle qui paraît être la lésion principale à Bérard, 1908, dans son Traité des maladies du corps thyroïde ; c'est elle qu'Alamartine, 1910, a retrouvée dans les recherches histologiques qu'il a faites au laboratoire de Poncet. « Le premier fait, dit ce dernier auteur, qui attire l'attention, c'est l'augmentation du tissu conjonctif de soutien » qui accentue la lobulation de la glande et la fait ressembler à une sous-maxillaire. Ce tissu conjonctif dense est quelquefois infiltré de petits amas folliculaires. Les vaisseaux sont épaissis. Les éléments épithéliaux sont répartis irrégulièrement, formant tantôt des vésicules, tantôt des amas cellulaires pleins. L'épithélium peut se disposer en plusieurs courbes et émettre des arborisations papillaires. Les cellules sont hautes, à protoplasma granuleux ; dans les formes graves, elles se nécrosent et desquamment ; il s'agit d'une « cirrhose glandulaire hypertrophique, variété de thyroïdite chronique ».

D'après les descriptions un peu différentes des auteurs qui se rangent à cette manière de voir, les lésions thyroïdiennes du Basedow présentent, en somme, ce caractère d'atteindre tous les éléments constitutifs de la glande d'une façon plus ou moins systématisée et la sclérose con-

jonctive ou les altérations vasculaires déjà signalées il y a bien longtemps par Traube et Recklinghausen, 1863, ont une importance à peu près égale à la prolifération des éléments épithéliaux.

Il ne semble pas que cette forme de la cirrhose hypertrophique soit l'expression anatomique exacte de la maladie de Basedow type. Il devient de plus en plus probable — on pourrait presque dire aujourd'hui, il est certain — que les altérations essentielles dans cette maladie sont d'un autre ordre, qu'elles portent avant tout sur le parenchyme et que l'hyperplasie épithéliale en est le phénomène le plus frappant.

Que certains auteurs comme Mac Callum aient noté une augmentation du tissu conjonctif dans les espaces interlobulaires ou interacineux, cette disposition, d'ailleurs contredite par la plupart des constatations les plus récentes, ne leur a pas semblé avoir grande importance, en regard des altérations parenchymateuses qui seules, sous une certaine forme, appartiennent au goître exophtalmique.

b) **Hyperplasie parenchymateuse.** Shingleton Smith, un des premiers, vit en 1878 la prolifération épithéliale et décrivit une oblitération des vésicules par des espèces de villosités formées d'amas épithéliaux au-dessous desquelles pénétraient des anses vasculaires fort riches.

Grainger-Stewart et Gibson, en 1893, signalaient l'hyperplasie parenchymateuse, mais l'étude que lui consacre Greenfield la même année est tout à fait remarquable pour l'époque.

Greenfield, qui défendait l'origine thyroïdienne du Basedow, présentait des arguments qui ne diffèrent presque en rien de ceux que nous invoquons aujourd'hui dans le même but. Son matériel comprenait six pièces d'autopsie qui lui montrèrent toutes, les mêmes lésions.

D'abord, l'aspect et la disposition glandulaire ne sont pas perdus. On rencontre quelques petits kystes à contenu beaucoup plus fluide que n'est la colloïde normale. Les deux faits les plus frappants sont, d'une part les modifications des cellules épithéliales qui sont devenues

cylindriques, la prolifération énorme de l'épithélium formant des projections papillaires qui font ressembler la coupe à celle d'un cystadénome ovarien et desquammant par place, d'autre part l'apparition d'un nombre considérable d'espaces tubulaires néoformés bordés par une simple couche d'épithélium cubique.

Ces lésions n'ont d'autre équivalent pathologique que l'adénome, mais en diffèrent nettement par leur généralisation et leur évolution régulière. Elles doivent avoir, dit l'auteur, un effet tant sur la qualité que sur la quantité de la sécrétion, leur importance est sans aucun rapport avec le volume de la glande.

Nous avons tenu à donner une analyse un peu complète du travail de Greenfield; il le mérite à tous égards et cet exposé est un excellent point de départ pour la revue que nous allons faire des travaux de même ordre parus depuis.

Peu de temps après l'article de Greenfield, en 1896, au 64me Meeting of the British Medical Association, la question du goître exophtalmique mise à l'ordre du jour fut traitée de façon intéressante par divers auteurs. Et il est à remarquer qu'à cette époque ce sont les médecins du pays de Parry et de Graves qui firent le plus nettement avancer l'étude des rapports entre le goître exophtalmique et la forme anatomique des lésions thyroïdiennes.

A ce Meeting, Murray, Horsley, Edmunds confirmèrent, d'après leurs propres recherches, les constatations de Greenfield. Murray et Horsley y ajoutèrent une notion de grande valeur qui est: l'analogie au point de vue histologique de *l'hypertrophie compensatrice thyroïdienne et de l'hyperplasie parenchymateuse du Basedow.*

Horsley montra des microphotographies de préparations de corps thyroïde en état d'hypertrophie compensatrice faites en 1884. Murray rapporta une observation typique d'hypertrophie compensatrice expérimentale chez un singe et qu'il obtint dans les circonstances suivantes:

Voulant pratiquer en janvier 1891 une expérience de thyroïdectomie complète, il s'aperçut, l'opération terminée, qu'il avait laissé un fragment de glande. L'animal survécut sans présenter d'autres troubles qu'un peu d'hé-

bétude et de raucité de la voix. Quand, au bout de quatorze mois, il mourut du tuberculose, Murray examina histologiquement la parcelle de corps thyroïde qui avait notablement grossi et constata :

1° La formation de nouveaux alvéoles dont quelques-uns étaient pleins de cellules ;

2° L'ondulation de la paroi alvéolaire dessinant des replis qui augmentaient l'étendue de la surface épithéliale ;

3° Une modification des cellules devenues, de cubiques, cylindriques.

Or ces détails de structure sont tout à fait semblables à certains de ceux qu'on rencontre dans le goître exophtalmique. Murray est probablement un des premiers à en avoir fait la remarque. Mais la question a arrêté et occupé nombre d'auteurs. Cela se comprend. Il est difficile de ne pas croire qu'une telle analogie entre deux lésions procède d'une certaine parenté entre les causes qui les ont provoquées.

Halsted est un de ceux qui ont le mieux étudié l'hypertrophie compensatrice du corps thyroïde. Il fut amené à l'observer sur le chien dès 1888 paraît-il. Il pratiquait alors de nombreuses expériences dans le but de déterminer la cause de la mort survenant après les opérations sur le corps thyroïde et il fut surpris de constater que les excisions et les transplantations, parfois de simples manipulations de la glande, étaient suivies d'une hypertrophie et d'une hyperplasie du segment de l'organe laissé en place. Cette hypertrophie apparaissait au plus tôt 22 jours et au plus tard 95 jours après l'opération.

Depuis, on a trouvé les mêmes lésions thyroïdiennes sur les chiens errants à Baltimore, et surtout à Cleveland, parfois aussi sur des moutons et des chèvres. Cette hypertrophie singulière disparaît, d'après Marine, quand on nourrit l'animal avec des substances assez riches en iode. Et de même, Kocher prétend qu'on prévient l'apparition de la structure hyperplasique à la suite de la thyroïdectomie partielle en administrant de l'iode à l'animal.

Quelle est la signification de cette hypertrophie parenchymateuse ? Est-elle bien compensatrice ? Les expériences

que nous avons faites nous-mêmes et que nous rapporterons plus loin tendent à le prouver. C'est d'ailleurs l'opinion unanimement admise. Halsted, lui-même, l'avait adoptée quoique dès le début il ait envisagé l'auto-intoxication comme capable de jouer un rôle dans la production du phénomène, mais il semble avoir aujourd'hui changé d'avis. Du moins les nouvelles expériences qu'il a faites et fait faire à Hunnicut font-elles supposer à l'auteur que ce phénomène est beaucoup plus complexe qu'il ne paraissait tout d'abord.

Dans un travail qui date de cette année (1911), Halsted dit qu'il a été peu à peu amené par les remarques suivantes à se demander si l'infection de la plaie expérimentale n'est pas la vraie cause de l'hyperplasie thyroïdienne. Il n'a constaté, en effet, aucun rapport entre l'importance de l'hypertrophie compensatrice et l'étendue de la résection. Dans ses premières expériences, l'hypertrophie a été plus volumineuse et l'hyperplasie plus marquée chez les chiens dont la plaie opératoire s'est cicatrisée par seconde intention. Il a pu, en 1888, déterminer une hypertrophie thyroïdienne chez le chien en injectant une culture de staphylocoques dorés dans le péritoine. Quelques expériences plus récentes et aseptiques de thyroïdectomie n'ont déterminé aucune hypertrophie.

Halsted a fait faire alors une nouvelle série d'expériences de contrôle à Hunnicut qui, opérant avec une asepsie rigoureuse, n'a obtenu dans aucun cas la plus petite apparence d'hypertrophie compensatrice.

Il y a un cas cependant, dit Halsted, où l'on obtient constamment cette hypertrophie : c'est quand, ayant réséqué la totalité du corps thyroïde et les quatre glandes parathyroïdes, on réimplante avec une parathyroïde, une parcelle thyroïdienne.

Mais pourquoi la résection même très étendue de la glande (1 lobe 1/2 dans les dernières expériences) n'a-t-elle pas les mêmes effets? Marine dans une lettre écrite à Halsted estime que l'iode employé à la stérilisation de la peau et le régime alimentaire des animaux doivent dans une large mesure expliquer les expériences négatives.

Nous verrons plus loin que nos expériences ne sont pas confirmatives de cette manière de voir.

Hypertrophie compensatrice vraie. Thyroïdite infectieuse? Nous ne discuterons pas davantage en ce moment la nature exacte du phénomène et la condition nécessaire à sa production. Mais nous devions ici le signaler et mettre au point les notions essentielles que l'on possède à son sujet, car en dehors de son importance physio-pathologique il a celle de donner lieu à une forme structurale qui dès l'origine a frappé les histologistes par sa ressemblance avec les altérations du Basedow.

On peut donc dire que la modification fondamentale subie par les éléments anatomiques dans la maladie de Basedow est *l'hyperplasie parenchymateuse.*

Passons rapidement en revue les auteurs qui ont décrit cette lésion et se sont efforcés d'en préciser les détails.

Müller (1896) étudie quatre cas de goître exophtalmique qui tous présentent une néoformation de boyaux épithéliaux avec, par place, prolifération irrégulière; une hyperplasie cellulaire notable, une diminution de la colloïde et il déclare qu'il n'a jamais rencontré ce tableau histologique dans les dix-neuf cas de goîtres quelconque qu'il a examinés.

Farner, 1897, s'efforce de distinguer parmi les goîtres basedowiens quelques formes anatomiques.

Hämig, 1897, Askanazy, 1898, retrouvent les lésions parenchymateuses déjà signalées. Askanazy note comme Müller le faible développement du système vasculaire, donnée qui s'oppose aux idées classiques.

Farner et Hämig signalent, en outre, un aspect vacuolaire des cellules cylindriques qui, d'après Anderson, est celui des cellules secrétantes.

Bloodgood, qui s'est livré à d'importantes recherches sur la pathologie thyroïdienne, a bien vu et décrit l'hyperplasie épithéliale caractéristique du goître exophtalmique.

Peu à peu le tableau de l'hyperplasie parenchymateuse se perfectionne et en même temps se complique de quelques variations légères suivant les auteurs et suivant l'importance attribuée à certains détails. Pour s'orienter

à travers toutes les descriptions, il faut ne pas perdre de vue que la lésion porte sur trois éléments:

Les acini en général;

Le revêtement épithélial;

La substance colloïde.

Acini. — Presque tous les auteurs ont vu de la même façon l'aspect particulier que prennent les acini, l'augmentation de leur nombre, leur forme irrégulière causée par le développement de nouveaux culs de sac, la diminution de leur cavité et même la disparition de toute lumière transformant l'acinus en une masse épithéliale, en un boyau plein. L'acinus est tantôt agrandi, tantôt diminué. Certains auteurs, tels que Mac Callum, ont étudié avec le plus grand soin cette architecture des acini thyroïdiens.

Revêtement épithélial. — Les modifications de la couche épithéliale ont attiré l'attention d'une façon prédominante. Les ondulations de cette couche et les formations papillaires ont été invariablement rencontrées. De même la transformation en cellules cylindriques ou cubiques hautes des cellules normalement cubiques basses. Mais les divers aspects de la couche épithéliale ont été analysés encore plus profondément.

Nous citions tout à l'heure les vacuoles intracellulaires observées par quelques auteurs. C'est une disposition qu'à reconnue également Dean Lewis, 1906, et qu'il compare lui aussi à la forme cellulaire qu'à décrite Anderson dans la glande normale excitée à sécréter d'une façon excessive par injection de pilocarpine.

Mac Callum, 1907, Kocher, 1912, ont noté les variations dans la hauteur et dans la forme des cellules, dans le volume et dans la place du noyau. Mais il n'y a pas jusqu'à présent de conclusions très nettes à tirer de ces variations. Peut-être les formes tout à fait anormales de cellules se rencontrent-elles surtout dans les maladies de Basedow à évolution aigue.

Erdheim, 1903, considère qu'une des caractéristiques du Basedow est la présence de certaines formations cellulaires jeunes — comme Renaut en avait signalé — et qui se reconnaîtraient aux granulations graisseuses contenues

dans la cellule, mais pour Lobenhöffer les granulations acidophiles du protoplasma ne seraient pas spéciales au goître exophtalmique.

Les figures de *karyokinèse* ont été assez rarement rencontrées. Cependant Mac Callum et Wilson, 1908, les signalent.

L'état desquammatif des cellules semble plus fréquent. Il avait été ainsi vu par Greenfield, Ehrhardt, 1901, Mac Callum, Wilson, Kocher, Pettavel, 1912, Oehler, 1913, en font un des éléments de leur description. Mac Callum fait, avec raison à notre avis, quelques réserves à ce sujet. Pour lui, la desquammation serait souvent l'effet des manœuvres opératoires, manipulation ou pincement du corps thyroïde. Il pense, cependant, qu'elle dépend de la maladie quand celle-ci est particulièrement grave. Et cette dernière opinion est aussi celle de Wilson.

Il semble d'ailleurs qu'il y ait un rapport assez défini entre la forme des lésions anatomiques et l'allure clinique de la maladie, du moins si l'on s'en rapporte aux idées exprimées sur ce point par Wilson, Kocher, Mac Callum.

Ce dernier indique comme un des signes de gravité l'extension de plus en plus grande des lésions parenchymateuses.

Wilson et Kocher disent que la sévérité des formes cliniques est proportionnée à l'importance des altérations parenchymateuses et parallèlement à celle des altérations cellulaires. Pour Wilson, pendant la période de rémission ou après la guérison, on observerait une diminution ou même une disparition complète de l'hyperplasie.

La colloïde. — Quant à la colloïde, l'accord est à peu près complet à son sujet. Elle est d'une façon générale diminuée en quantité et modifiée en qualité. Sa consistance est moindre, et cette colloïde fluide prend mal les colorants. Cependant, Simmonds aurait trouvé la colloïde normale dans un tiers des cas de Basedow. Mais, peu de recherches sérieuses ont été faites sur la modification de sa composition chimique. On admet habituellement, que la teneur en iode de la sécrétion thyroïdienne est aug-

mentée dans le Basedow. Oswald est d'un avis tout opposé. Kocher dit que l'iode de la thyroïde basedowienne existe en quantités très variables suivant les cas, depuis des traces jusqu'à 168 milligrammes, alors que la glande normale en contient de 1,50 à 33 milligrammes. La quantité totale de thyroglobuline est très diminuée et d'autant plus que dans le Basedow, la glande est hypertrophiée. Cette diminution s'oppose à l'augmentation énorme de cette même substance dans les goîtres colloïdes, mais le contenu en iode de la thyroglobuline est un phénomène très contingent.

D'après Kocher encore, la teneur en phosphore serait augmentée dans la maladie sans qu'on sache à quel élément anatomique rapporter ce dernier changement de composition chimique. Le contenu en nucléoprotéïdes est très variable.

Aux lésions précédemment décrites, il convient d'en ajouter deux autres: une qui n'a encore été signalée croyons-nous, que par Mac Callum et par nous-mêmes et qui a été entrevue incidemment par A. Kocher, les *ilots éosinophiles*, et une autre bien connue celle-là, depuis quelques années, observée par tous les auteurs des travaux les plus récents: les amas lymphoïdes, dont la nature n'est pas définitivement établie.

Ilots éosinophiles. — Voici comment Mac Callum les décrit: « C'est dans les cas très graves qu'on rencontre parfois des altérations particulières des cellules épithéliales. En quelques circonstances, nous avons rencontré des zones dans lesquelles l'épithélium était considérablement gonflé au point d'oblitérer pratiquement la lumière de l'alvéole. Ces grandes cellules irrégulières ne conservent pas davantage la forme cylindrique, mais sont des masses informes de protoplasma finement granuleux, prenant une intense coloration par l'éosine et dans lesquelles les noyaux irréguliers aussi de formes et de dimension se colorent très fortement en noir avec l'hématoxyline.

Habituellement, un ou deux alvéoles seulement montrent une telle modification de leur épithélium ou bien il peut y avoir seulement une petite quantité de cellules de cette

forme, intercalées parmi les autres du type commun dans la paroi alvéolaire. Mais quelquefois, sur de considérable surface, tous les alvéoles sont garnis de telles cellules. Leur signification est loin d'être claire. Beaucoup plus souvent, on trouve parmi les cellules épithéliales ordinaires de la paroi alvéolaire, des cellules qui sont fortement agrandies, mais dont le protoplasme conserve le caractère constaté dans le reste des cellules et contient une rare granulation basophile. Les noyaux de ces cellules sont habituellement très agrandis et vésiculeux avec des granules de chromatine éparpillée ».

A. Kocher signale, comme inclusion anormale que l'on peut trouver dans la thyroïde basedowienne, des amas cellulaires plus ou moins volumineux, dont les cellules se colorent fortement en rouge par l'éosine. Ces cellules, de forme variable, cubique ou polyédrique, ont un noyau volumineux, arrondi ou ovale.

Amas lymphoïdes. — Dean Lewis et Mac Callum, 1906-1907, ont les premiers, et à peu près en même temps, signalé la formation singulière des amas lymphoïdes. Mais ils ne l'ont pas vue, ou du moins, ils ne l'interprètent pas de la même manière.

Dean Lewis observe que dans quelques zones du corps thyroïde, se trouvent des groupes de cellules petites et rondes, si serrées les unes contre les autres qu'elles rappellent le tissu lymphoïde. Le tissu conjonctif, dans ces zones est réduit ou absent. Et au voisinage des petites cellules rondes qui représentent de l'épithélium thyroïdien embryonnaire se trouvent de petits follicules glandulaires.

La description de Mac Callum est plus complète et plus précise : « Dans presque tous les cas typiques, dit-il, on voit, disséminées et habituellement en rapport avec les bandes fibreuses, des masses de tissu lymphoïde qui sont quelquefois assez volumineuses pour devenir visibles à l'œil nu, apparaissant comme des points blancs et opaques sur les pièces fraiches. Dans quelques cas, ces masses sont petites, sans contour défini et composées d'une accumulation irrégulière de cellules lymphatiques. En général, elles forment des nodules lymphoïdes avec centres

de germination très distincts, composés de cellules concentriquement disposées avec protoplasma abondant.

Il semble probable que cette augmentation de tissu lymphoïde qui est pratiquement invisible dans une glande normale est une partie de l'hypertrophie générale des éléments lymphoïdes de la région cervicale qui est si fréquente ».

Wilson, 1908, a signalé également l'infiltration leucocytaire du tissu conjonctif, mais sans paraître y attacher une grande importance.

Rubens Duval, 1909, est le premier en France, qui, dans une description extrêmement précise de l'hyperplasie parenchymateuse, ait fait entrer les follicules lymphatiques (néoformation lymphoïde pouvant, suivant lui, ressortir d'un processus inflammatoire).

Simmonds, en Allemagne, 1911, a fait une étude approfondie de ces formations lymphoïdes, surtout au point de vue de leur fréquence relative. Elles manquent chez l'enfant et ne se rencontreraient que dans 3 % des cas chez l'homme normal et dans 15 % des cas chez la femme; tandis qu'elles existent dans 80 % des thyroïdes basedowiennes. Elles constitueraient même pour Simmonds l'élément le plus caractéristique de la maladie.

Depuis, parmi les auteurs qui les ont signalées, il faut citer Biedl, Kocher, Pettavel qui décrit dans le stroma de riches amas de lymphocytes mêlés à des plasmazellen, Zander, Oehler.

§ 2. — Les Goitres basedovifiés

Enfin nous avons fait une catégorie séparée des observations anatomiques qui concernent plus spécialement *le goître banal à symptômes basedowiens, c'est-à-dire le goître basedowifié.*

Farner, 1896, le premier, sut faire de nettes distinctions anatomiques à ce sujet. Ayant eu à examiner dix goîtres, qui s'étaient accompagnés cliniquement du syndrome de Basedow, il rencontre huit goîtres diffus et deux goîtres vasculaires.

Parmi les goîtres diffus, il s'en trouvait de trois types:

Un type représenté par quatre cas, offrait l'hyperplasie parenchymateuse nette.

Un autre type se rapprochait beaucoup de la thyroïde normale et du goître colloïde et il y en avait trois exemples.

Le troisième, cas unique, était mixte et suivant les régions hyperplasique parenchymateux ou colloïde.

Enfin, les deux goîtres nodulaires contenaient à la fois des nodules parenchymateux et des nodules colloïdes.

Hämig, 1897, réduit les goîtres basedowiens au point de vue de leur structure anatomique à trois formes:

L'une, est caractérisée par l'hyperplasie avec parfois des formations nodulaires.

L'autre correspond au goître colloïde diffus et Hämig n'a pu la distinguer du goître simple.

Dans une troisième catégorie, prennent place toutes les formes de passage entre les deux types anatomiques précédents.

En somme, d'après ces deux auteurs, si l'on examine indistinctement tous les goîtres à symptômes basedowiens, à côté des hyperplasies parenchymateuses presque pures, on trouve toute une série de type dont la structure fondamentale et celle du goître simple sous l'un quelconque de ses aspects, mais qui présentent en outre, en proportions variables des lésions d'hyperplasie parenchymateuse.

Dean Lewis, 1906, a examiné trois cas de goîtres exophtalmiques secondaires; deux étaient du type colloïde diffus, un mixte, partiellement parenchymateux, partiellement colloïde. Dean Lewis, dans ses conclusions, déclare qu'on ne trouve pas constantes dans les goîtres basedowifiés les preuves histologiques d'une plus grande activité.

Mac Callum, 1907, est d'avis que « dans les anciens goîtres devenus exophtalmiques, il faut quelquefois beaucoup chercher pour trouver les modifications caractéristiques mêlées aux lésions anciennes et banales, mais il est convaincu que ces modifications, plus ou moins accusées, sont associées dans tous les cas aux symptômes du Basedow ».

Wilson, en 1909, dans un article spécialement consacré aux rapports qui existent entre le goître simple et le goître exophtalmique, s'est expliqué très clairement sur la question qui nous occupe. Voici comment il s'exprime exactement : « Pour arriver à la conception de l'état pathologique actuel, dans chaque cas, il est nécessaire de considérer la glande dans son entier et non dans une de ses portions. C'est faute d'avoir reconnu cette règle que la littérature est encombrée de nombreuses classifications vagues et peu satisfaisantes. Nous devons nous souvenir que l'absorption d'une certaine quantité de secrétion thyroïdienne est nécessaire pour maintenir l'équilibre métabolique... quand la nature supprime l'absorption de la sécrétion d'une partie de la glande, il en résulte assez souvent une hypertrophie compensatrice de quelques autres portions.

Habituellement, cette compensation est obtenue par la multiplication de nouveaux acini ayant la forme adénomateuse dans le tableau histologique. Occasionnellement, bien que rarement, le parenchyme des acini existant peut proliférer par redoublement de ses couches tapissant les parois acineuses ou par proliférations papillaires dans les acini. Quand ce processus est simplement suffisant pour la compensation, il ne se produit pas de symptôme de goître exophtalmique. Mais dans les goîtres simples dans lesquels la prolifération aboutit à une surcompensation, c'est-à-dire dans lesquels le tissu augmentant son travail décharge une quantité relativement exagérée de sécrétion dans les lymphatiques, nous avons les symptômes de la maladie de Graves superposés à ceux du goître simple. »

D'après Kocher, 1912, le syndrome de Basedow correspond toujours à des altérations parenchymateuses particulières dans la glande et à ce point de vue la maladie de Basedow est une, mais elle peut se développer chez un goîtreux, et parmi les états thyroïdiens qui prédisposent à la maladie, le goître diffus entre beaucoup plus souvent en jeu que le goître nodulaire.

Zander, 1913, dit enfin que la basedowification est toujours reconnaissable histologiquement par l'apparition des

altérations caractéristiques du parenchyme, mais dans la plupart des cas de goître colloïde ou nodulaire, elles sont en foyer et non diffuses.

§ 3. — Les parathyroides

Pour être complets nous avons annoncé au début de ce chapitre l'étude des parathyroïdes dans le Basedow. La communauté d'origine des glandes thyroïdes et parathyroïdes, leur voisinage anatomique, l'obscurité qui règne encore dans une certaine mesure sur les fonctions des glandules de Sandström et sur les rapports physiologiques qu'on leur a soupçonnées d'avoir avec le corps thyroïde, enfin les hypothèses qui les ont fait entrer en jeu dans la pathogénie du goître exophtalmique, tout cela nous a incité — pour ne pas engager l'avenir et malgré l'insuffisance absolue de nos matériaux — à faire ici une petite place aux lésions parathyroïdiennes dans le Basedow.

Humphy, 1905, examinant ces glandes dans quatre cas, constate trois fois qu'elles étaient infiltrées de graisse et que deux fois, leur nombre était réduit à deux.

Mac Callum, 1907, les a étudiées dans seize cas de goître exophtalmique. Pratiquement, elles lui ont toujours parues normales. Les diverses variétés d'éléments cellulaires s'y trouvaient dans les proportions habituelles. Dans six cas, il y avait un peu d'augmentation de tissu fibreux, mais le parenchyme ne présentait rien de particulier. Mac Callum conclut qu'il est bien improbable que les parathyroïdes soient intéressées dans la maladie de Basedow d'une façon particulière. Clunet, en 1908, a signalé la présence d'un adénome d'une parathyroïde dans un cas de cancer thyroïdien basedowifié. La plupart des autres auteurs, qui ont cherché à se faire une opinion sur cette question, Erdheim, Shattok, Benjamin, Sheperd (cités par Delore, Congrès de chirurgie 1910) n'ont trouvé que des altérations insignifiantes ou inconstantes.

L'anatomie pathologique est donc incapable, pour le moment du moins, de fournir le moindre argument à une

théorie pathogénique de la maladie de Basedow qui accorderait un rôle aux parathyroïdes. Et ceci est loin de nous étonner, car pour nous, ainsi que nous l'avons montré avec Clunet à propos de deux cas de myxœdème congénital, il y a indépendance complète dans le mode de réaction pathologique du corps thyroïde et des parathyroïdes

Résumé. — Avant de passer à nos travaux personnels, et pour donner d'une façon claire et un peu objective, un racourci de la longue revue générale qui précède sur les travaux de nos devanciers concernant les lésions thyroïdiennes du Basedow, nous résumerons en quelques petits tableaux, les plus caractéristiques et les plus récentes des descriptions qui en ont été données à l'Etranger et en France.

En Allemagne, A. Kocher, basant son étude sur l'examen d'un très grand nombre de pièces opératoires provenant de la clinique du Professeur Th. Kocher de Berne, a fait des constatations qui peuvent se résumer ainsi:

Les lésions du corps thyroïde diffèrent totalement de celles du goître simple. Elles sont étendues à toute la glande et affectent une marche progressive. Quand elles ne sont pas progressives, c'est qu'il s'agit d'hyperthyroïdisme passager et non de goître exophtalmique qui, pour l'auteur peut être homologué à une affection maligne.

Histologiquement, on note une augmentation du nombre et souvent du volume des lobules glandulaires, une augmentation du nombre des vésicules. Mais ce qui est caractéristique, ce sont les modifications des parois des acini et de leur contenu. Les altérations épithéliales consistent soit dans l'agrandissement des cellules devenues cylindriques, soit dans la prolifération des cellules se disposant en plusieurs couches d'éléments plus petits et irréguliers et dont les profonds sont vésiculeux, soit enfin dans la combinaison de ces deux variétés. Le contenu des acini est moins dense et moins fluide; alors que la colloïde épaisse est riche en iode, la colloïde fluide, au contraire, est très peu riche en iode. La thyroïde de Basedow,

particulièrement dans les parties où la colloïde fait défaut, contient souvent des follicules lymphatiques ayant une tendance à proliférer. Quand la maladie s'améliore, l'hyperplasie cellulaire diminue et la colloïde s'épaissit. Le goître simple diffus est beaucoup plus prédisposé à acquérir les caractères basedowiens que le goître nodulaire.

En Amérique, Mac Callum, ayant étudié soixante corps thyroïdes de Basedowiens, qui lui ont été fournis par Halsted, a recueilli les notions suivantes:

La structure du goître exophtalmique a la plus grande analogie avec celle de l'hypertrophie thyroïdienne compensatrice. Les lésions caractéristiques sont habituellement diffuses, mais peuvent aussi se présenter sous la forme de foyers disséminés et particulièrement dans les goîtres exophtalmiques secondaires.

La glande est sillonnée de bandes fibreuses qui accusent sa division en lobules. En général, de petits acini apparaissent rangés autour d'acini plus grands dont ils proviennent sans doute par prolifération. Ils sont irréguliers. Leurs parois plissées et formant des végétations, sont tapissées par des cellules épithéliales, hautes et cylindriques, à contour net et à noyau présentant de nombreuses figures de karyokinèse. Dans les cas graves, on peut observer de la desquammation épithéliale et rencontrer, en outre, dans quelques acini de grandes cellules irrégulières fortement éosinophiles. Habituellement, la colloïde est rare, peu colorable et elle est d'autant moins abondante que le cas était plus sévère. Dans les cas typiques, au sein du tissu fibreux, existent des amas de tissu lymphoïde parfois très grands, d'autres fois petits et mal délimités. Cette disposition est sans doute en rapport avec l'hypertrophie si fréquente des organes lymphoïdes.

En France, Rubens Duval, qui a examiné histologiquement trois goîtres exophtalmiques, a observé une hyperplasie pure et massive du parenchyme thyroïdien : les cavités sécrétantes sont augmentées de nombre et de volume; étroitement serrées les unes contre les autres, elles sont allongées tubuleuses plus ou moins irrégulières; certaines

sont transformées en petits kystes, dont la lumière est réduite par le développement de végétations épithèliales intrakystiques. Le revêtement épithélial est formé de cellules cubiques, hautes, bien colorées, et pourvues d'un noyau riche en chromatine.

L'épithélium hyperplasié parait être en suractivité fonctionnelle, car si les cavités sécrétantes contiennent peu de substance colloïde, toutes en contiennent au moins des traces, les caractères du protoplasme et du noyau ne sont pas ceux des cellules au repos...

Dans deux cas très avancés, il existe des nodules formés par des cavités sécrétantes dont l'épithélium est constitué par des cellules extrêmement hypertrophiées, et un noyau également très volumineux, ce sont de véritables nodules adénomateux.

Ces adénomes doivent être considérés comme un degré de plus de l'hyperplasie parenchymateuse, comme des portions en suractivité fonctionnelle.

On trouve également des follicules lymphatiques; cette néoformation lymphoïde pouvant ressortir à un processus inflammatoire.

CHAPITRE IV

LES RÉSULTATS DE NOS RECHERCHES PERSONNELLES DANS LA MALADIE DE BASEDOW TYPE, LE GOITRE BASEDOWIFIÉ ET LE CANCER BASEDOWIFIÉ

§ 1. — MALADIE DE BASEDOW

Nous avons pu étudier, depuis un an, avec Jean Clunet, douze corps thyroïdes basedowiens, qui ont fait l'objet d'un travail paru récemment dans les *Annales de médecine* (nº 4, 1914). Onze fois, il s'agissait de maladies de Basedow type, une fois de Basedow fruste, où la symptomologie cependant était au complet. Dans onze cas, la pièce avait une origine chirurgicale, dans un cas, elle provenait de l'autopsie d'une malade morte de tuberculose. Enfin, dans un des onze cas opérés, et suivi de mort rapide en asystolie, nous avons pu comparer le lobe enlevé chirurgicalement et le lobe recueilli à l'autopsie; dans ce cas existait, outre le goître, une hypertrophie thymique dont nous aurons l'occasion de reparler plus loin.

Depuis la publication de ce mémoire, nous avons eu à notre disposition trois nouveaux cas de corps thyroïde de maladie de Basedow type; un chirurgical (Dr Prat, de Nice), et deux provenant d'autopsie (Dr Dupré et Widal, de Paris), dont un avec hypertrophie thymique. Dans ces nouvelles observations, les lésions étaient tout à fait analogues à celles que nous avons précédemment décrites.

Notre statistique personnelle comprend actuellement 15 cas de Basedow type.

Nous donnerons ici les figures et les planches qui se rapportent aux plus caractéristiques de ces cas et rappellerons l'étude histologique synthétique que nous en avons faite.

La plupart des modifications que nous avons relevées dans la thyroïde basedowienne, n'existent pas ou ne se rencontrent qu'à titre tout à fait exceptionnel dans les goîtres banaux. Les unes sont constantes, c'est-à-dire qu'on les voit dans tous les cas et dans toute l'étendue ou la plus grande partie des préparations. Les autres sont très fréquentes, puisqu'on les rencontre dans 50 % des cas ou même davantage.

Il est donc possible de faire une description d'ensemble de la lésion de Basedow type, et nous mettons en fait que *lorsqu'on examine des préparations de goître exophtalmique type, il est des plus facile d'en faire le diagnostic sur une coupe histologique, sans aucun renseignement de clinique ou d'anatomie macroscopique, pourvu que la préparation soit d'une étendue suffisante.*

Nous ferons d'abord cette description d'ensemble qui s'applique dans tous ses détails à la majorité des cas que nous avons étudiés.

Puis nous étudierons chaque fait anatomique particulier en discutant sa signification morphologique et en indiquant le pourcentage exact des cas dans lesquels nous l'avons rencontré.

A. — DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

A un faible grossissement, sur une préparation intéressant la totalité d'un lobe thyroïdien ou une partie importante d'un lobe, surtout si l'on a présents à l'esprit les aspects si polymorphes des divers types de goître, on est frappé :

1° De l'*homogénéité de la préparation :* malgré des contours souvent sinueux, la plupart des acini sont petits et de diamètres presque égaux.

2° De sa *lobulation:* le tissu thyroïdien à architecture si diffuse aussi bien dans la thyroïde normale que dans les divers types de goîtres banaux, s'ordonne en formations lobulaires à contours très définis.

3° De *l'énorme prédominance de l'élément épithélial* sur l'élément conjonctif: le stroma est presque toujours extrêmement grêle. Le tissu épithélial augmente son volume en poussant des végétations intra-acineuses, et en formant de véritables nodules adénomateux.

4° De la *pâleur de la substance colloïde*, qui ne prend pas les colorants basiques et ne se teinte que très légèrement par les colorants acides. Bien plus, cette colloïde dans beaucoup d'acini paraît avoir été dissoute par les réactifs et les acini semblent vides.

5° De la présence de *follicules lymphoïdes* dont beaucoup à centres clairs germinatifs, tantôt dans le stroma, tantôt dans l'épaisseur des lobules glandulaires.

6° De la présence de petits *nodules épithéliaux éosinophiles.*

Etudions à un fort grossissement ces différents éléments.

1° **Acinus basedowien.** — La plupart des acini sont limités par une basale conjonctive extrêmement réduite, souvent difficile à mettre en évidence, sur laquelle s'implantent des cellules épithéliales qui au lieu d'être cubiques ou même aplaties comme dans la thyroïde normale, avec protoplasma chromophile, et noyau central sphérique, très avide des colorants basiques, sont au contraire hautes, cylindriques, à protoplasma chromophobe, à noyau souvent ovalaire disposé vers la base d'implantation de la cellule, et se colorant d'une façon élective, mais légère par les colorants nucléaires, ce qui met bien en évidence la nucléole et le réseau de linine. Les noyaux sont souvent volumineux (2 et 3 fois le diamètre normal), mais ils sont de formes régulières, et ne présentent que tout à fait exceptionnellement des figures de division. Nous avons cependant observé quelques karyokinèses incontestables. La limite interne de la cellule est très nette, souvent marquée par un double contour qui délimite une sorte

de plateau prenant d'une façon plus intense que le reste du protoplasma, les colorants acides.

Le revêtement épithélial n'est pas uniforme, il tend à faire des saillies plus ou moins prononcées à l'intérieur de la cavité, et l'on voit tous les intermédiaires entre le



Fig. 1. — **Basedow-type** (Cas n° 3), **Hémithyroïdectomie ; guérison opératoire.**

A, Cellules épithéliales cylindriques très hautes ; B, Colloïde ductile chromophobe ; B' Colloïde plus soluble ; B'' Colloïde foncée rappelant la coloration normale ; C, vaste amas lymphoïde dépourvu de centre clair ; D, Travées de cellules épithéliales incluses dans l'amas lymphoïde ; E, Stroma conjonctif adulte séparant le tissu glandulaires en lobules.

soulèvement simple, l'ondulation de la paroi et la véritable papille végétante dendritique.

A l'intérieur des acini la colloïde pâle, d'apparence ductile, ne se fendille pas sous l'action du rasoir, elle ne se rétracte pas ou peu sous l'action des réactifs et tantôt reste au contact des cellules sécrétantes sur toute leur

périphérie, tantôt se rétracte légèrement, mais leur reste unie par de délicates adhérences arciformes qui dessinent le contour de la masse colloïde, sous forme d'une élégante collerette. Au centre de cette colloïde ductile, on note fréquemment des vacuoles sphériques, et parfois des corps concentriques plus chromophiles qui rappellent quelque peu les corps amylacés de la prostate, dont ils n'ont jamais cependant la netteté de contour.

Beaucoup d'acini paraissent vides au faible grossissement; à un examen plus approfondi, on voit qu'il n'en est rien. Ils renferment une colloïde plus ductile encore, et surtout plus soluble, qui s'est dissoute pour la plus grande part dans les réactifs nécessaires à la préparation de la coupe, mais qui persiste encore très nettement sous forme de petits grains amorphes, ou de réseau ténu, plus rarement sous forme de cristaux à contours géométriques.

2° **Acinus thyroïdien de type normal ou goîtreux.** — Les acini que nous venons de décrire répondent au type que l'on rencontre sur la plus grande étendue des préparations et que nous considérons comme représentant le type « basedowien ».

A côté de ces acini, on en trouve d'autres tantôt isolés, plus souvent par deux ou trois, occupant rarement tout un lobule, dont l'épithélium est cubique ou même aplati; le noyau plus compact, le protoplasma plus chromophile, la colloïde fortement acidophile rétractile se fendillant sous le rasoir. Ces acini rappellent en tous points la structure de la thyroïde normale ou du goitre banal colloïde; ils ont des dimensions inégales, parfois volumineuses; leurs parois régulières ne se hérissent pas de saillies papilliformes.

Entre les deux types d'acini que nous venons de décrire on trouve parfois des formes de transition, c'est-à-dire des acini dont la colloïde se colore en rose franc par l'éosine, et non pas en rouge, ni en rose très pâle; ou bien des acini à colloïde foncée, mais à épithélium haut de type cylindrique.

3° **Travées pleines.** — A côté des acini on trouve des zones de travées pleines rappelant les travées pleines du

goître fœtal, mais s'en différenciant par le volume plus grand des cellules et par une moindre affinité de ces cellules pour les substances colorantes. Souvent il ne s'agit pas de travées pleines, proprement dites, mais d'acini à lumière virtuelle, sans contour colloïde décelable.



Fig. 2. — (Cas n° 8). **Basedow type, femme jeune. Hémithyroïdectomie, guérison opératoire.**

A, Cellules épithéliales cylindriques tres hautes à noyaux clairs ; A', Cellules épithéliales cubiques à noyau foncé, aspect de thyroïde normale ; B, Travées épithéliales pleines ; C, Végétation papillomateuse intra-acineuse ; D, Colloïde pâle et ductile, entre les cellules sécrétantes et le centre de la plaque colloïde ; D', Colloïde plus foncée se rapprochant par ses réactions colorantes de la colloïde normale ; E, Stroma conjonctif adulte grêle.

1° **Lobules adénomateux.** En quelques points, les travées pleines peuvent proliférer, occuper tout un lobule, s'épanouir en végétations arborescentes. Cette prolifération localisée, à contours définis, souvent marqués par une fine capsule conjonctive mérite le nom de lobule adénomateux.

5° **Ilots éosinophiles.** — Tantôt dans les acini, tantôt dans les travées pleines, participant parfois à ces deux formations, on voit des îlots de cellules épithéliales qui tranchent nettement sur les voisines par leurs dimensions, leurs réactions colorantes, les monstruosités de leurs noyaux : ce sont les îlots éosinophiles. Les cellules qui les composent rappellent les amas éosinophiles des parathyroïdes. Elles ont une forme polyédrique, un contour nettement défini comme par un trait de plume. Elles sont généralement beaucoup plus volumineuses que les cellules voisines, et se colorent en rouge foncé par l'éosine. Parfois dans leur protoplasma elles contiennent des vacuoles qui peuvent être assez confluentes pour donner à l'élément un aspect spongiocytaire. Les noyaux sont monstrueux, leur diamètre atteint 3, 4 fois et même davantage celui des noyaux des cellules basedowiennes typiques. Ils sont tantôt sphériques, tantôt boudinés ou même végétant tantôt légèrement incurvés. Nous n'avons rencontré dans ces cellules aucune figure nette de karyokinèse ou de division directe.

6° **Stroma et vaisseaux.** — Le stroma interlobulaire est presque toujours très grêle, réduit à deux ou trois assises de fibres de collagène ; on rencontre seulement de loin en loin, autour des vaisseaux de calibre important des axes conjonctifs plus épais. Tout ce stroma est formé de fibroblastes adultes à noyau et protoplasma bien reconnaissables, sécrétant des fibres de collagène d'épaisseur normale. On ne trouve ni nodules inflammatoires, ni infiltration de polynucléaires, ni métaplasie régressive, ni polymorphisme cellulaire, aucun signe d'inflammation. Les vaisseaux ont des parois normales, et ne présentent aucune tendance à l'oblitération ni à la périvascularite. Le stroma intralobulaire est tellement ténu, que les épithéliums des deux acini voisins ont l'air souvent d'être directement accolés par leur face basale, et qu'il faut un examen attentif pour déceler entre eux une ou deux grêles fibrilles conjonctives, sécrétées par des fibroblastes allongés, à noyaux et à protoplasma peu apparents.

7° **Traînées et amas lymphoïdes.** — Dans l'épaisseur des plus gros tractus conjonctifs d'une part, dans l'intérieur

même des lobules d'autre part, on trouve des formations lymphoïdes variables dans leurs formes et leur dimension. Il s'agit tantôt de simples traînées qui infiltrent les tractus conjonctifs ou dissocient les éléments du lobule, tantôt

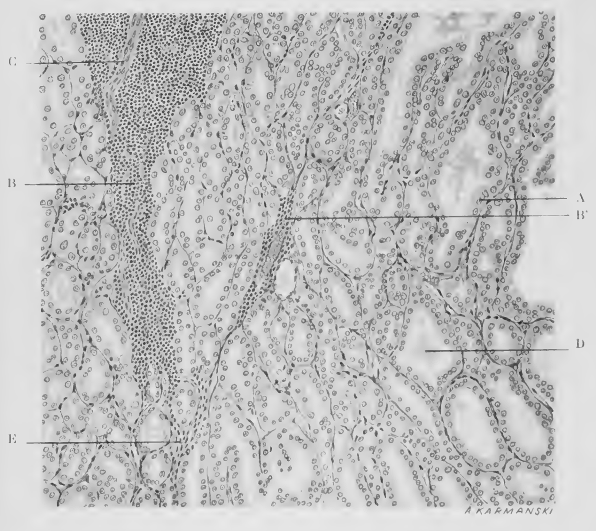


Fig. 3. — (Cas n° 10). **Basedow-type datant de 6 semaines environ chez une femme de 48 ans. Hémithyroïdectomie ; guérison opératoire. Grande amélioration du syndrome dès le lendemain de l'intervention persistant 6 mois plus tard.**

A, Cellules épithéliales hautes ; B, Volumineux amas lymphoïde en traînées développées autour d'un axe conjonctif ; B', Petite traînée lymphoïde développée autour d'un capillaire ; C, Axe conjonctif ; D, Colloïde très pâle et ductile ; E, Stroma conjonctif adulte extrêmement grêle.

d'amas plus ou moins volumineux qui arrivent à englober dans leur épaisseur au cours de leur développement soit un vaisseau, soit beaucoup plus fréquemment un petit acinus ou une travée pleine. Si bien que la formation lymphoïde se trouve parfois centrée par des cellules épi-

théliales thyroïdiennes, tantôt nettement reconnaissables et conservant même la disposition acineuse; tantôt au contraire en voie de dégénérescence.

Les cellules lymphoïdes qui composent ces traînées et amas ont tous les caractères du lymphocyte typique tel



Fig. 4. — **Basedow-type chez une femme de 45 ans. Hémithyroïdectomie, guérison opératoire.**

A, Zone en hyperplasie simple ; B, B', Zones en hyperplasie adénomateuse ; C, Tractus grêles de tissu conjonctif adulte cerclant des lobules thyroïdiens ; D, Disposition lobulée d'un groupe d'acini non cerclés par du tissu conjontif.

qu'on l'observe dans le tissu réticulé des ganglions: noyau volumineux sphérique très chromophile, protoplasma réduit, non granuleux, basophile. On ne trouve, mêlé à ces éléments, aucune forme cellulaire témoignant d'une réaction inflammatoire en évolution; pas de polynucléaires, pas de macrophages, pas de cellules plasmatiques.

8° **Follicules lymphoïdes à centre clair.** — Souvent ces formations accentuent encore leur architecture de tissu hématopoiétique, et l'on voit de véritables follicules lymphoïdes avec centre clair, rappelant ceux des ganglions et du gros intestin.

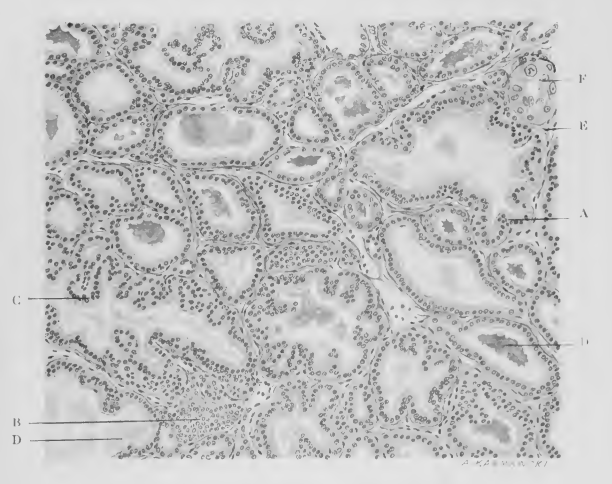


Fig. 5. — **Basedow-type** (Cas n° 12) : **fort grossissement du point x de la figure précédente.**

A, Cellules épithéliales cylindriques très hautes ; B, Travées épithéliales pleines ; C, Végétations papillomateuses intra-acineuses ; D, Colloïde pâle granuleuse ; D', Colloïde foncée rappelant la coloration normale ; E, Conjonctif adulte grêle ; F, Cellules à protoplasma éosinophile, à contours plus nets, à noyaux plus volumineux.

Dans ces follicules, le centre clair parfois énorme occupe la plus grande partie de l'organe ; les lymphocytes adultes ne forment que deux ou trois assises autour de la masse centrale à gros noyaux clairs. Quelques particularités distinguent cependant ces follicules de ceux que l'on observe habituellement dans le tissu hématopoiétique : au lieu d'un plasmode central dont les zones d'attraction

nucléaire ne commencent à se différencier qu'à la périphérie pour former des lymphocytes isolés, on voit que les grands noyaux du centre sont aréolés d'une zone protoplasmatique chromophobe, mais à contours distincts.

On trouve parfois entre ces grands éléments clairs, des cellules ou des vestiges cellulaires qui paraissent nettement avoir un caractère épithélial.

Les karyokinèses ne sont pas fréquentes dans les centres clairs que nous venons de décrire. Il en existe parfois et nous en avons vu quatre dans un même centre germinatif.

B. — VALEUR ET SIGNIFICATION MORPHOLOGIQUES DES FAITS ANATOMIQUES DÉCRITS

1° **L'hémogénéité des préparations**, constante dans tous les cas de Basedow-type examinés, nous paraît intéressante parce qu'on ne la rencontre guère dans les goîtres banaux qui la plupart du temps sont caractérisés par la grande diversité de structure des différents points étudiés, et l'inégalité des acini.

On ne l'observe pas non plus dans les goîtres basedowifiés qui présentent la structure complexe des goîtres banaux sur des zones souvent étendues, avec par place seulement la structure basedowienne.

2° **La lobulation** a frappé beaucoup d'observateurs ; quelques-uns ont même étayé sur elle, nous l'avons vu, toute une doctrine pathogénique, faisant du Basedow une cirrhose thyroïdienne. Nous ferons remarquer que l'ordination lobulaire n'est pas conditionnée par l'hypertrophie conjonctive comme dans les cirrhoses vraies, celle du foie par exemple. Au contraire, nous avons souvent vu une ordination lobulaire des plus nettes sans que l'on puisse déceler l'enveloppe conjonctive au lobule. Il nous semble que le lobule basedowien soit produit par la prolifération excentrique d'un ou de plusieurs acini, sans qu'on puisse faire intervenir dans sa production aucun phénomène de sclérose.

3° **L'état cylindrique des cellules thyroïdiennes** tout à fait remarquable dans le Basedow et qui existe dans tous les cas, est à rapprocher de ce que l'on observe dans l'hyperplasie glandulaire simple, telle qu'on l'observe dans l'hypertrophie compensatrice secondaire à l'ablation des 4/5 de la glande. Les images histologiques sont à ce point de vue tellement identiques qu'on ne saurait distinguer leur origine basedowienne ou compensatrice à un fort grossissement.

4° **Les végétations papillaires intra-acineuses,** fait constant dans le Basedow vrai, est plus ou moins marqué suivant les cas; il paraît d'autant plus accentué que la marche de l'affection a été plus rapide. Il n'est pas spécial au Basedow, car on l'observe dans toutes les proliférations compensatrices thyroïdiennes: hyperplasie compensatrice après ablation des 4/5 de la glande, sclérose thyroïdienne sénile, strumites scléreuses dans les goîtres à longue évolution. Il témoigne simplement de l'activité de la prolifération épithéliale; on le voit souvent, en certains points de goîtres banaux, aussi prononcé que dans le Basedow, mais jamais réparti d'une façon aussi uniforme que dans cette maladie.

5° **La chromophobie et la ductilité de la substance colloïde**, fait constant, nous paraît des plus importantes; elle témoigne d'une modification dans la structure chimique de la substance sécrétée par la glande. Elle est d'autant plus prononcée que la marche de l'affection est plus rapide, si bien que dans les cas aigus les acini paraissent vides à un faible grossissement. Dans l'hypertrophie compensatrice, la colloïde présente des réactions colorantes et une morphologie analogues.

6° **Les travées pleines,** qu'on observe fréquemment (10 cas sur 15), nous paraissent surtout abondantes dans les cas à marche subaiguë. Elles ne sont pas du tout spéciales au Basedow; mais ce qui est particulier à cette affection, c'est qu'ici les cellules des travées pleines ont le caractère volumineux, chromophile à noyau clair, des éléments de l'acinus basedowien type.

7° **Acini thyroïdiens à type normal**. — On en trouve en petit nombre, isolés ou agminés, jusqu'à former tout un

lobule dans la plupart des cas de Basedow. Dans certains cas même (4 cas sur 15) ils peuvent être volumineux et former de véritables petits kystes colloïdes. Nous voyons là un vestige de l'état de la glande avant la transformation basedowienne. Il semble que cette transformation se fasse progressivement et par îlots, au moins au début de la maladie. En tout cas, on trouve toutes les formes de transition entre l'acinus normal et l'acinus basedowien: par exemple, il est fréquent d'observer des acini à colloïde encore foncée rétractile bordée partiellement ou en totalité par des cellules qui prennent déjà le type cylindrique.

8° **Lobules adénomateux.** — Ces lobules existent fréquemment à l'état d'ébauche dans les cas de Basedow. Dans 3 cas sur 15 ils étaient particulièrement volumineux et nombreux. Le fait nous semble intéressant au point de vue de l'évolution néoplasique possible de la maladie, mais ne paraît jouer aucun rôle au point de vue de la pathogénie des phénomènes basedowiens proprement dits.

9° **Ilots éosinophiles.** — Nous avons observé ces îlots qui n'ont été jusqu'ici signalés que par Mac Callum et A. Kocher, dans 7 cas sur 15. Les cellules qui les composent sont remarquables non seulement par leur affinité tinctoriale, mais encore par les contours nets de leur protoplasme parfois spongiocytaire, et par leur monstruosité nucléaire, si bien qu'elles sont faciles à reconnaître quelle que soit la coloration employée. On pourrait, à cause de la similitude morphologique, les rapprocher des îlots éosinophiles normaux dans les parathyroïdes. Mais nous ne croyons pas qu'il s'agisse d'inclusion de tissu parathyroïdien, et ce qui nous permet, croyons-nous, de soutenir avec vraisemblance cette opinion, c'est que l'on observe souvent des acini dont le revêtement est en partie composé par des cellules basedowiennes cylindriques typiques, en partie par ces cellules éosinophiles atypiques. Nous croyons qu'il s'agit d'une variation de la cellule thyroïdienne elle-même, propre au Basedow. En tout cas nous ne l'avons jamais observée en dehors de cette maladie.

10° **Karyokinèses.** — Nous n'avons observé de karyokynèse incontestable que dans un seul cas de Basedow, cas

remarquable par son évolution particulièrement rapide (cas n° 7). Le fait nous paraît intéressant étant donné par ailleurs les signes incontestables de prolifération du tissu épithélial dans tous les cas de Basedow.

Il est bon de remarquer que dans l'hyperplasie compensatrice après ablation des 1/5 de la glande, malgré une multiplication de quatre et cinq fois en volume et en poids du vestige thyroïdien laissé en place, nous n'avons pas non plus trouvé de karyokinèses.

11° **Trainées et amas lymphoïdes.** — Nous avons observé ce fait dans 11 cas sur 15. Or, c'est loin d'être un fait banal puisque sur 50 goîtres non basedowiens examinés, nous ne l'avons trouvé que 2 fois et que sur 60 corps thyroïdes non goîtreux provenant de malades ayant succombé à des affections diverses, nous ne l'avons trouvé qu'une fois. Dans nos 13 cas de Basedow ces amas étaient 8 fois nombreux et volumineux, 5 fois seulement rares et de petite taille. Il y aurait très vraisemblablement une relation à établir entre l'état du thymus et l'état des amas lymphoïdes intrathyroïdiens dans chaque cas particulier. Malheureusement, nous n'avons pu faire jusqu'ici que deux fois l'examen du thymus. Dans ces cas, il y avait un thymus énorme (45 et 47 gr.) et présentant une structure témoignant d'une grande activité cellulaire, les amas lymphoïdes étaient plutôt rares et petits.

12° **Centres clairs.** — Dans 6 cas sur 15, nous avons observé non seulement des amas lymphoïdes volumineux, mais encore des centres clairs visibles aux plus faibles grossissements à l'intérieur de ces amas lymphoïdes. Dans ces centres clairs nous avons trouvé des vestiges de cellules épithéliales de nature incontestablement thyroïdienne. Il nous semble qu'il s'agit non d'une métaplasie du tissu thyroïdien, mais d'un phénomène d'inclusion simple que l'on peut expliquer par l'hypothèse suivante:

Au début de la transformation basedowienne de la glande il n'existe pas de tissu lymphoïde. Ce tissu s'édifie par métaplasie des éléments conjonctifs fixes formant soit les travées conjonctives, soit le stroma interacineux, par un processus que l'on observe fréquemment dans le tissu

conjonctif interstitiel et que Rubens Duval et Fage ont notamment bien étudié dans le tissu cellulaire de l'aisselle chez les malades atteints de cancer non ulcéré du sein. C'est le même processus que celui que Neisse a étudié au cours du développement normal de la parotide chez le fœtus humain, et qui aboutit à la formation des ganglions intra-parotidiens.

Au cours de l'édification du follicule lymphoïde, des acini glandulaires se trouvent isolés de leurs voisins par la métaplasie de tout le tissu conjonctif qui les enveloppe, perdent leur connexion vasculaire et dégénèrent. Mais si l'on examine le tissu avant que cette dégénérescence soit complète, on est surpris de trouver au centre de follicules lymphoïdes typiques des acini glandulaires parfaitement reconnaissables et qui rappellent l'envahissement d'un ganglion par un épithélioma glandulaire. Ces figures singulières sont constantes dans les ganglions parotidiens des nouveaux-nés. Celles que nous avons souvent observées dans les follicules lymphoïdes de nos corps thyroïdes basedowiens sont identiques; nous croyons pouvoir les expliquer par une même histogénèse.

13° **Lésions du stroma et des vaisseaux.** — Dans la plupart des cas que nous avons observés, nous n'avons trouvé ni lésion ni inflammation du stroma, ni vascularite. Fait intéressant, si l'on songe que certains auteurs ont voulu faire du Basedow une maladie du stroma thyroïdien, une forme particulière de sclérose ou de cirrhose thyroïdienne.

Dans un seul cas nous avons trouvé quelques grosses travées conjonctives, mais sans vascularite et sans sclérose inter ou périlobulaire. Dans 4 cas, nous avons observé des hémorragies et des éléments diapédésés dans le stroma, mais ces lésions n'ont dans l'espèce aucune signification, car nous ne les avons trouvées qu'à la périphérie des fragments, et il s'agissait de pièces opératoires, dans lesquelles les ligatures artérielles avaient précédé l'extirpation chirurgicale du goître. Dans une seule de nos observations il existait des signes de strumite en évolution.

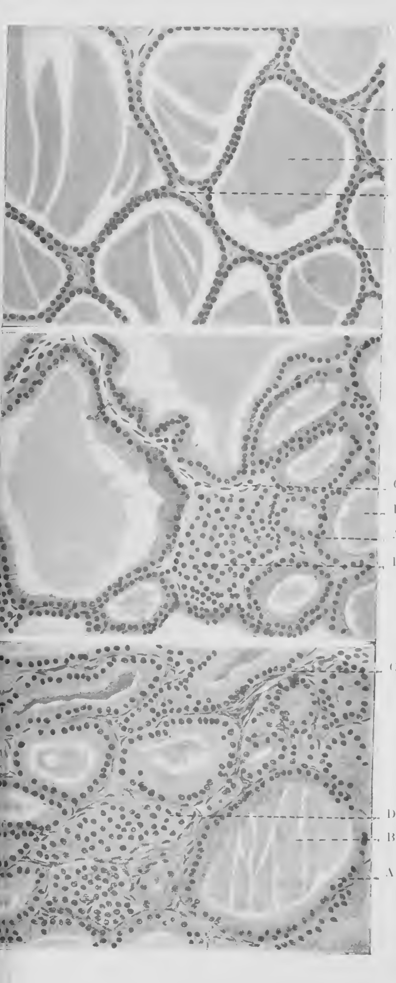


Fig. 6. — *Thyroïde normale du chien.* — Chienne adulte normale, âgée de 3 ans, dogue, pesant 20 kilogrammes. Le corps thyroïde était formé de deux lobes distincts sans région isthmique. Ces deux lobes, de volume égal, atteignaient chacun les dimensions d'une amande. — *A*, épithélium thyroïdien formé de cellules cubiques à noyau sphérique central, à protoplasma granuleux très chromophile, tapissant la paroi des acini ; *B*, colloïde épaisse, homogène, très rétractile, souvent fissurée sous l'action des réactifs ; *C* et *C'* stroma interacineux formé de cellules conjonctives ou fibroblastes adultes et de fibres de collagène.

Fig. 7. — *Hyperplasie compensatrice chez le chien.* — Thyroïde régénérée de la même chienne, six mois après une exérèse presque complète. A l'opération, on a laissé une masse glandulaire ne dépassant pas le volume d'un petit pois. Cette masse s'était regénérée et au moment de la seconde intervention atteignait le volume d'une noisette. — *A*, épithélium formé de cellules cylindriques claires à noyau basal, tapissant la paroi des acini ; *B*, colloïde ductile homogène chromophobe, peu rétractile, non fissurée ; *C*, stroma conjonctivo-vasculaire adulte interacineux ; *D*, amas plein formé de cellules épithéliales thyroïdiennes non différenciées.

Fig. 8. — *Hyperplasie dans la maladie de Basedow-Type.* Femme, 35 ans. Pièce opératoire. Cas n° 9. — La malade présentait une hyperplasie totale du corps thyroïde apparue en même temps que les autres signes du syndrome. — *A*, épithélium formé de cellules cylindriques claires à noyau basal tapissant la paroi d'acini de volume normal ; *B*, colloïde ductile homogène, peu chromophile, ayant une légère tendance à se fissurer sous l'action des réactifs ; *C*, stroma conjonctivo-vasculaire adulte ; *D*, amas plein formé de cellules épithéliales thyroïdiennes non différenciées.

EXPLICATION DE LA PLANCHE VIII

Fig. 1. — Basedow-type (Cas n° 1) datant de 2 ans chez une femme de 21 ans. Hémi thyroïdectomie, amélioration qui se maintient un an après l'intervention. *Formol, Hématéine, Eosine, Safran Grossissement 45 diamètres. — Pièce opératoire :* lobe thyroïdien volumineux ayant conservé sa forme, aspect homogène, charnu à la coupe. *Coupe microscopique :* aspect lobulé, limité par du conjonctif coloré en jaune par le safran. Dans la presque totalité de la préparation, les acini ont un contenu ductile, colorable en rose pâle par l'éosine. Dans la partie inférieure du dessin, la colloïde est rétractile rose foncé, et présente en bas et à gauche des fissures produites par le rasoir. Dans beaucoup d'acini végétations papillomateuses. Au centre et en haut volumineux amas lymphoïdes typiques à centre clair.

Fig. 2. — Amas lymphoïde de la figure précédente, vu à un fort grossissement. *Même coupe, grossissement* 100 *diamètres*

Fig. 3. — Basedow-type (Cas n° 3). Hémithyroïdectomie. Guérison opératoire. *Bouin, Hématéine, Eosine, Safran. Grossissement* 300 *diamètres.* La figure montre les différents aspects les plus fréquents que revêt l'épithélium thyroïdien dans le Basedow. Au centre, acinus basedowien typique à colloïde pâle ductile ; on remarque les connexions entre la colloïde ductile et les cellules qui l'ont sécrétée. Au-dessus, petit acinus à colloïde plus soluble qui n'est plus représentée que par un délicat réticulum, au dessus et à gauche, colloïde pâle mais plus rétractile. En bas et à droite, acinus paraissant complètement vide par dissolution de la colloïde dans les réactifs. Entre ce dernier acinus et l'acinus central, travées pleines. A remarquer dans les divers acini décrits, que les cellules thyroïdiennes sont hautes, cylindriques, à noyau le plus souvent basal, à contour limité parfois par un double trait qui donne à cette partie du protoplasma une apparence de plateau.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IX

Fig. 1. — Basedow-type (Cas n° 3). Hémithyroïdectomie, guérison opératoire. *Bouin, Hématéine, Eosine, Safran. Grossissement* 90 *diamètres.* Volumineux amas éosinophile formant la presque totalité d'un lobule, limité par du conjonctif adulte, coloré en jaune par le safran. Les cellules éosinophiles forment, outre des travées pleines, de véritables acini à colloïde pâle et ductile.

Fig. 2. — Partie supérieure de l'amas éosinophile dessiné figure 1. — *Même coupe, grossissement* 300 *diamètres.* Monstruosités cellulaires ; noyaux très volumineux. Protoplasma éosinophile granuleux. En haut et à droite de la figure, coloration et structure intermédiaire entre les éléments éosinophiles proprement dits et les acini basedowiens.

Fig. 3. — Basedow-type (Cas n° 10). Femme de 48 ans. Hémithyroïdectomie, guérison opératoire. *Dominici, Hématéine, Eosine, Aurantia. Grossissement* 200 *diamètres.* Volumineux amas éosinophile, avec ébauche de formations acineuses en haut et à droite. Etat vacuolaire des protoplasmas cellulaires (spongiocytose) surtout net dans la partie supérieurs et gauche de l'amas.

Au-dessus et à droite de l'amas éosinophile, périphérie d'un follicule lymphoïde. Au-dessous, acini basedowiens-types, contenant de la colloïde granuleuse.

Fig. 4. — Basedow-type (Cas n° 2). Femme de 36 ans. Hémithyroïdectomie, guérison opératoire. *Bouin, Hématéine, Eosine, Aurantia. Grossissement* 400 *diamètres.* Petit amas éosinophile au centre et à droite de la figure. Cellules éosinophiles isolées contribuant à tapisser la paroi d'acini basedowien-type, au centre de la figure.

(G. Roussy et J. Clunet)

A. KARMANSKI

Fig. 1.

A. KARMANSKI

Fig. 2.

A. KARMANSKI

Fig. 3.

MASSON ET CIE, ÉDITEURS

Demoulin frères sc.

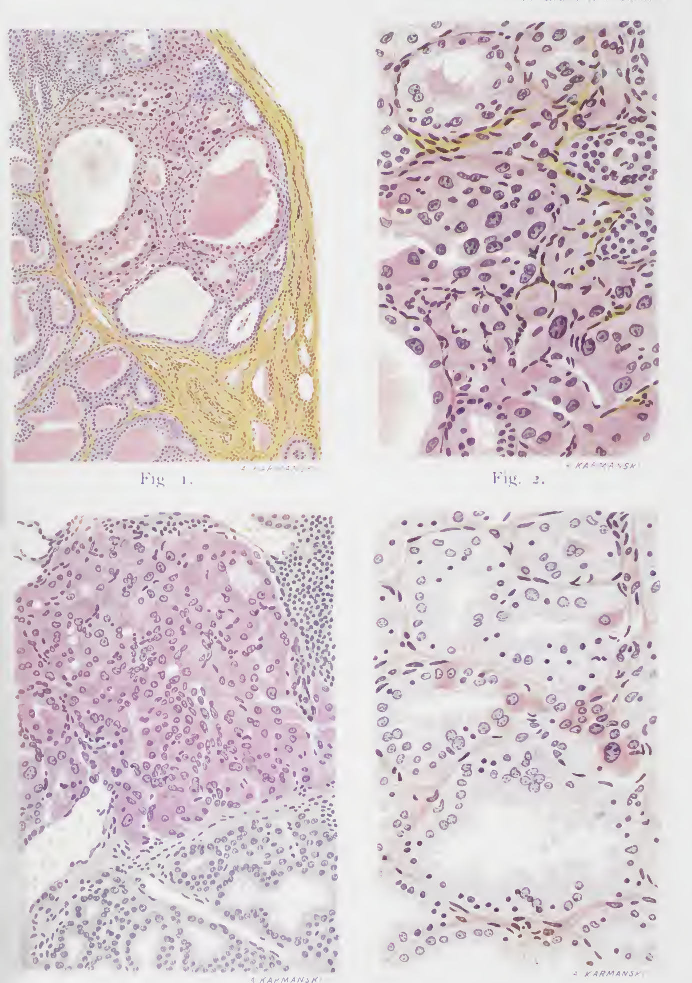


Fig. 1. Fig. 2.

Fig. 3. Fig. 4.

Masson et Cie, éditeurs

C. — LES IMAGES HISTOLOGIQUES DÉCRITES SONT-ELLES SPÉCIFIQUES ? L'HYPERPLASIE COMPENSATRICE

Les lésions basedowiennes se ramènent aux trois types suivants :

a) Des lésions d'hyperplasie épithéliale (cellules cylindriques, état végétant des acini, colloïde pâle et ductile), qui se présentent sous une forme très comparable à celle de l'hyperplasie compensatrice, telle que nous avons pu l'observer chez le chien et chez le singe à la suite de la thyroïdectomie subtotale.

Les quatre expériences que nous avons faites à ce sujet avec Jean Clunet ont été très démonstratives. La première a été communiquée l'an dernier (26 Juin 1913) et les trois autres tout récemment à la Société de Neurologie (28 Mai 1914).

Voici une des observations de ces expériences, la première :

Chez une chienne adulte normale, agée de trois ans, de race dogue, pesant 20 kilos, le corps thyroïde était formé de deux lobes distincts, sans région isthmique. Ces deux lobes de volume égal atteignaient chacun les dimensions d'une amande. Nous avons supprimé en un seul acte opératoire tout le lobe droit et les 4/5 du lobe gauche, ne laissant appendue à la thyroïdienne supérieure respectée que la parathyroïde supérieure et autour d'elle une masse glandulaire ne dépassant pas le volume d'un très petit pois.

Après l'opération : tétanie qui guérit au bout de 15 jours (régime lacté) puis progressivement phénomènes myxœdémateux, somnolence, perte de la gaité et de l'énergie, augmentation de poids, affaiblissement de l'intelligence, perte des poils presque complète sans lésion cutanée appréciable pouvant expliquer cette alopécie. Au bout de trois mois, ces phénomènes s'amendent progressivement, et six mois après l'opération, l'animal paraît com-

plètement normal, exception faite pour les poils, qui n'ont que très partiellement repoussé. On réopère l'animal en pleine santé; la masse thyroïdienne régénérée atteint le volume d'une noisette, la parathyroïde hypertrophiée est grosse comme un grain de blé. Suites opératoires normales. Mort par tétanie parathyroprive 48 heures après cette seconde opération.

Le tissu thyroïdien régénéré est formé d'acini à diamètre relativement réduit, à parois tapissées par un épithélium cylindrique formant par place des saillies papillaires, formant en d'autres points des amas pleins. La colloïde, relativement peu abondante, est peu retractile, chromophobe, peu friable, par endroits même granuleuse et soluble.

Nos trois dernières expériences ont été pratiquées sur deux chiens, un très vieux, l'autre jeune et sur un singe adulte, probablement assez vieux. Elles nous ont donné des résultats absolument semblables.

Chez ces quatre animaux, l'appareil thyroïdien enlevé chirurgicalement dans sa plus grande partie présentait une structure variable: thyroïde jeune, mais avec trace de thyroïdite ancienne (cas n° 3), thyroïde adulte normale (1er cas publié) thyroïde atrophique très colloïde (cas n° 2 et n° 4). Malgré cette diversité du point de départ, l'image histologique de l'hypertrophie compensatrice a été identique: sinuosité des parois de l'acinus; augmentation de volume des cellules dont les noyaux deviennent plus clairs, le protoplasma plus abondant, et qui tendent vers le type cylindrique; modification au moins partielle de la colloïde qui devient ductile, chromophobe, par endroits même granuleuse et soluble. Cette image ne diffère en somme, de celle du Basedow type, que par l'absence des amas et follicules lymphoïdes, et l'absence des amas épithéliaux éosinophiles.

Dans un cas, la réunion de la plaie opératoire s'est faite par première intention; dans un cas il y eut suppuration légère et dans deux cas enfin, la suppuration fut très prononcée. Or les réactions d'hyperplasie furent identiques, nous l'avons dit, chez nos quatre animaux.

Ainsi nos résultats sont contraires à ceux qu'ont obtenus Halsted et Hunnicut dans leurs dernières recherches et qui les amènent à penser que l'hyperplasie compensatrice dans des expériences ainsi conduites est avant tout fonctions d'infection.

La question est complexe évidemment. Nous admettons parfaitement que l'infection peut à elle seule déclancher l'hyperplasie, et c'est là le processus que nous invoquerons plus loin comme étant à l'origine de la maladie de Basedow. Mais nous pensons aussi que l'hyperplasie est parfaitement réalisable chez l'animal par une simple exérèse thyroïdienne, et sans qu'il soit nécessaire d'employer le procédé compliqué d'extirpation totale et de greffe. Tout dépend à notre avis de l'étendue de cette exérèse. Halsted prétend que l'importance de la résection ne signifie rien et que tout est fonction de thyroïdite, mais en lisant son travail, on constate que ses résections les plus étendues semblent avoir été d'un lobe et demi. Cela est encore insuffisant à notre sens. Chez nos animaux, nous ne laissons guère qu'un dixième et parfois moins encore de parenchyme thyroïdien. Ce qu'il faut obtenir, c'est un état d'insuffisance thyroïdienne net, précisément analogue à celui qu'Halsted obtient, plus difficilement, en pratiquant d'abord une résection totale, puis une greffe parcellaire.

Pour chercher à éclaircir ce point, nous avons institué l'expérience suivante qui n'est pas encore achevée. Sur le singe qui nous a déjà servi et qui a fait de l'hyperplasie aux dépens d'un petit fragment laissé en place, nous avons enlevé la moitié de ce fragment hyperplasié pour voir si cette ultime parcelle s'hypertrophierait encore davantage, ce qui prouverait l'existence de l'hypertrophie compensatrice proportionnelle au degré d'insuffisance glandulaire. L'animal n'a pas encore été sacrifié; cependant, on peut déjà prévoir dans une certaine mesure le résultat favorable de l'expérience, car après avoir été à la suite de cette seconde résection dans un état grave d'insuffisance thyroïdienne clinique il a retrouvé actuellement une santé presque parfaite.

Quoiqu'il en soit, il faut reconnaître la similitude presque complète des images histologiques de l'hyperplasie thyroïdienne et de celles de Basedow type. Mais il faut remarquer aussi que cette similitude ne porte que sur la forme et la disposition de l'acinus et sur les caractères histologiques du revêtement épithélial et de son produit de sécrétion, la colloïde. Les amas lymphoïdes et les îlots éosinophiles manquent constamment dans l'hyperplasie compensatrice.

On sait, d'autre part, que les altérations épithéliales du Basedow peuvent se rencontrer dans d'autres états pathologiques de la thyroïde, maìs elles sont plus discrètes, parcellaires, localisées à quelques acini et jamais étendues à la totalité ou la presque totalité de l'organe.

C'est ainsi qu'on peut les trouver dans les processus atrophiques qui atteignent une grande partie de la glande: sclérose thyroïdienne sénile, thyroïdite scléreuse, goître simple de longue évolution.

L'hyperplasie épithéliale ne peut donc être considérée, comme une lésion caractéristique par elle-même, mais ce qui est spécifique, c'est son extension à la totalité ou à la presque totalité de la glande basedowienne.

b) Parmi les lésions d'*atypie cellulaire*, les anomalies nucléaires et protoplasmiques ne sont pas particulières au Basedow type et ne se rencontrent pas dans tous les cas; bien au contraire elles nous apparaissent plutôt rares. Nous y reviendrons d'ailleurs à propos du cancer thyroïdien avec symptômes de Basedow.

Au contraire, les îlots éosinophiles ne se retrouvent que dans le Basedow type et nous semble un fait nouveau et digne d'attention. Dans notre statistique ils existent environ dans 60 pour cent des cas, mais il faut remarquer que nous n'avons eu souvent à étudier que de très petits fragments.

Quoi qu'il en soit, que cette transformation de la cellule thyroïdienne soit constante ou fréquente, qu'elle puisse exister ou non en dehors du Basedow, elle n'en traduit pas moins un signe cytologique important à ajouter à tous ceux qui déjà montrent les profondes altérations de la thyroïde basedowienne.

c) Les lésions de *néoformations lymphoïdes* enfin presque constantes (14 cas sur 15 et le quinzième n'a été étudié que sur un très petit fragment) ne peuvent être considérées comme spécifiques quoique exceptionnelles dans les autres goîtres ou thyroïdites. Ce qui les caractérise et de façon très particulière dans le Basedow, c'est leur importance et leur abondance. Sur 41 corps thyroïdes non goîtreux provenant de malades mort d'affections diverses ou atteints de lésion du corps thyroïde (thyroïdites, myxœdème, cancer), nous ne l'avons trouvé que deux fois (1 cancer, 1 thyroïdite).

La relation entre ces néoformations lymphoïdes intrathyroïdiennes et l'état du thymus et des ganglions cervicaux semble évidente. C'est là une question nouvelle et encore mal étudiée que le rôle joué par le thymus dans l'apparition du syndrome thyroïdien. Nous y reviendrons plus loin.

d) *Desquammation épithéliale.* — Nous n'avons pas jusqu'ici signalé, au cours de notre étude, la desquammation épithéliale sur laquelle insiste la plupart des auteurs et à laquelle ils attribuent même une certaine valeur prognostique en tant que facteur de gravité. C'est que pour nous, il s'agit là certainement d'artéfacts dûs, soit à des fautes de fixation, soit à des lésions cadavériques. Une de nos observations le prouve bien (cas 7). Sur la pièce opératoire, pas de cellules en desquammation, et pourtant il s'agit d'un cas grave. Sur la pièce cadavérique, nombreuses cellules desquamées.

§ 2. — GOITRES ET CANCER THYROÏDIEN BASEDOWIFIÉS

Sans avoir encore une très grande expérience personnelle touchant la structure spéciale des corps thyroïdes goîtreux ou cancéreux qui se sont accompagnés cliniquement de syndrome de Basedow, nous avons pu cependant d'après un certain nombre de cas personnels, nous former une opinion.

A. **Goîtres basedowifiés.** — Leur étude est beaucoup plus complexe que celle du Basedow type, et pour les raisons suivantes. D'abord les pièces sont plus volumineuses, ces goîtres dépassant de beaucoup le volume de ceux du Basedow type; ensuite il faut avoir soin d'examiner de nombreux fragments pour découvrir les lésions caractéristiques différant de celles du goître banal; enfin il arrive souvent que les chirurgiens pratiquent dans ces cas, des énucléations intra-thyroïdiennes d'un nodule goîtreux bien circonscrit et que ce nodule — justement parce qu'il est circonscrit — ne renferme pas les lésions types qui existent vraisemblablement dans la partie laissée en place.

Mais on conçoit, d'autre part, que la question des goîtres basedowifiés soit de première importance pour la thèse que nous soutenons. Aussi en avons-nous entrepris l'étude avec Clunet comme suite à celle que nous avons faite du Basedow-type. Les résultats de nos recherches feront l'objet d'une communication séparée à ce même Congrès.

Nous nous bornerons ici, à donner par anticipation, les conclusions qui ressortent de notre étude portant sur 10 cas de goîtres basedowifiés.

Nous avons observé suivant les régions examinées les divers types de structure des goîtres: goître colloïde à vésicules énormes (cystoadénome), hypertrophie colloïde, grandes vésicules inégales (goître colloïde simple), hyperplasie à type fœtal et à petits acini (goître charnu), sclérose jeune, sclérose adulte, sclérose calcifiée, dégénérescence myxoïde et dégénérescence colloïde du stroma œdémateux.

Mais en multipliant les préparations, nous avons chaque fois retrouvé, dans des régions plus ou moins étendues, des modifications très nettes et particulières des acini thyroïdiens. Tantôt ce sont quelques acini dont les cellules sont nettement cubiques et quelquefois même cylindriques; tantôt ce sont des zones plus étendues, où les acini prennent des formes allongées, à paroi irrégulière, souvent végétante, et revêtent soit la forme de feuille de fougère, soit celle de longs canaux excréteurs. Dans ces acini, la colloïde prend l'aspect chromophobe et ductile.

Dans un cas, en particulier, on retrouve sur une même préparation toutes les zones de transition allant du goître colloïde banal au Basedow type le plus caractéristique. Dans ce cas existaient quelques amas lymphoïdes; dans les 9 autres au contraire, nous n'avons retrouvé ni amas lymphoïde ni îlots éosinophiles.

Il semble donc bien qu'on saisisse dans le goître basedowifié, la transformation du goître banal en goître exophtalmique et nos recherches sur ce point viennent confirmer les idées soutenues par Wilson.

Cependant, comme il arrive fréquemment de retrouver dans un goître ou une thyroïdite banale, quelques acini en hyperplasie, et que seules de grandes coupes microscopiques, ou encore des coupes sériées, pouraient permettre d'apprécier l'étendue de cette hyperplasie par rapport au corps thyroïde en entier, une remarque s'impose.

Dans le Basedow type, nous l'avons dit, les lésions sont assez caractéristiques pour que l'examen microscopique seul puisse permettre d'en faire le diagnostic. Il n'en est pas de même pour le goître basedowifié, où quelquefois, comme dans un de nos cas, la transformation basedowienne est assez avancée pour qu'elle apparaisse au premier examen très évidente, mais où très souvent l'étude seule des préparations microscopiques, même assez nombreuses, permet mal de juger du degré de l'hyperplasie par rapport à la glande toute entière. Dans ces cas, les notions cliniques sont indispensables. Ce sont elles qui nous permettront de dire, s'il s'agit d'une hyperplasie compensatrice discrète, histologique en quelque sorte, et comparable à celle que nous voyons fréquemment dans le rein ou le foie, ou au contraire d'une hyperplasie compensatrice dépassant ses limites physiologiques pour aboutir à un état de surcompensation.

Nous avons observé suivant les régions examinées les divers types de structure des goîtres : goître colloïde à vésicules énormes (cystoadénome), hypertrophie colloïde à grandes vésicules inégales (goître colloïde simple), hyperplasie à type fœtal et à petits acini (goître charnu), sclérose jeune, sclérose adulte, sclérose calcifiée, dégénérescence

myxoïde et dégénérescence colloïde du stroma œdémateux.

Mais en multipliant les préparations, nous avons chaque fois trouvé dans des régions plus ou moins étendues des altérations par la déformation des acinus qui s'allongent; caractérisées par la hauteur des cellules qui deviennent cylindriques et tendent à former des végétations papillaires, par l'aspect chromophobe et ductile de la colloïde; en un mot, une image histologique identique à celle décrite ci-dessus dans le Basedow type, mais pas d'amas lymphoïdes ni d'îlots éosinophiles.

Il semble donc bien que l'on saisisse ici, dans un goître banal, des zones plus ou moins étendues en voie d'hyperplasie et qui expliquent l'évolution clinique d'un goître simple en goître exophtalmique.

B. **Epithélioma thyroïdien avec syndrome de Basedow.** — Nous préférons ce titre un peu plus long au terme de cancer basedowifié, parce qu'il ne s'agit pas, dans le cas publié par Clunet et que nous avons réétudié avec lui, de cancer thyroïdien ayant évolué d'abord comme un cancer, puis ayant présenté des phénomènes de Basedow à la fin de son évolution; mais bien d'un malade chez lequel la tumeur thyroïdienne à caractère d'emblée malin, envahissant et destructif, a évolué simultanément et parallèlement avec la tachycardie, le tremblement et l'exophtalmie.

Il s'agit d'une tumeur atypique; dans un tissu thyroïdien normal, et même plutôt atrophique et réduit au moment de l'autopsie à une zone relativement infime, nous trouvons une masse néoplasique énorme formée de travées de cellules cylindro-cubiques, dans lesquelles toute disposition acineuse a disparu, mais qui secrètent cependant un produit colloïde chromophobe et ductile, que l'on retrouve dans les fentes qui séparent les diverses travées.

Ici la cellule cancéreuse est une cellule thyroïdienne cylindrique, sécrétant une colloïde chromophobe et ductile.

CHAPITRE V

LE THYMUS ET LES GANGLIONS LYMPHATIQUES DANS LA MALADIE DE BASEDOW

§ 1. **Thymus.** — Parmi les modifications organiques appréciables anatomiquement dans la maladie de Basedow, celles qui concernent le thymus prennent depuis quelques années une importance de plus en plus grande. Nous employons à dessein le terme modification plutôt que celui d'altération, dans l'ignorance où nous sommes encore de ce qu'est le thymus basedowien. Normalement, à l'âge habituel du Basedow, c'est-à-dire à l'âge adulte, le thymus a accompli son cycle évolutif et s'est, en général, atrophié. Or, le nombre des cas de goître exophtalmique dans lesquels, soit à l'autopsie, soit au cours de l'opération, on l'a trouvé persistant, sous sa forme infantile ou hypertrophié, est maintenant considérable. Mais nous manquons de matériaux suffisants pour dire si la glande anormale par son volume ou par sa seule présence l'est en même temps dans sa structure. On sait d'ailleurs que l'histologie et la physiologie du thymus, malgré de nombreuses recherches, sont loin d'être nettement déterminées. La part que peut prendre l'organe dans le mécanisme pathogénique de la maladie de Basedow reste donc toute hypothétique. Les faits sur lesquels s'appuie cette hypothèse sont en tout cas d'une telle fréquence et d'une telle gravité, quelques-uns ont été si démonstratifs qu'il nous faut les enregistrer avec soin en attendant le moment où il nous sera permis d'en donner une explication satisfaisante.

Le thymus dans la maladie de Basedow n'a réellement attiré l'attention que depuis quelques années, disions-nous. Nous allons voir pourquoi dans un instant. Il n'en est pas

moins vrai que les premières constatations à ce sujet sont fort anciennes.

Goodhart, en 1873, publia l'observation d'une femme de dix-huit ans qui présentait le syndrome de Basedow avec exophtalmie très prononcée et à l'autopsie de laquelle il trouva en même temps qu'une hypertrophie évidente des ganglions cervicaux et péritrachéaux, une énorme hypertrophie du thymus, spongieux, brunâtre, très vascularisé et comblant presque entièrement le médiastin.

Citons parmi les auteurs qui à la suite de Goodhart signalent la persistance du thymus dans le Basedow, Möbius, 1881; Johnstone, 1883; Hale White, 1886; Pierre Marie, 1893; Joffroy, Schnitzler, 1894.

En 1896 et 1897 parurent diverses publications sur cette lésion basedowienne. Codd en donna un nouvel exemple. Elle fit l'objet de communications d'Edmunds et de Hamilton à l'Annual Meeting de la British Medical Association, puis Edmunds et Mackensie rapportant deux observations à la Pathological Society de Londres firent connaître les résultats — négatifs d'ailleurs — de leurs essais de traitement du Basedow par l'ingestion de thymus.

A la même époque encore Murray et Soupault examinèrent la question qui fut reprise en 1889 par Bonnet dans un important travail consacré à la mort subite des individus portant un gros thymus, puis en 1900 par Dinkler et en 1905 par Thorbecke et par von Hansemann.

A partir de ce moment jusqu'à ce jour, le thymus basedowien n'a cessé d'être étudié, discuté, interprété dans de multiples travaux. Et c'est particulièrement aux chirurgiens que nous sommes redevables de ce mouvement. Quand les opérations dirigées contre le goître du Basedow sont réellement entrées dans la pratique, on n'a pas tardé à remarquer que les accidents opératoires ou postopératoires graves, que les morts rapides étaient plus fréquentes chez les malades qui avaient un gros thymus.

Déjà en 1897, Lejars avait communiqué à la Société de Chirurgie de Paris l'observation d'une jeune fille succombant quelques heures après une thyroïdectomie partielle avec un thymus de 69 grammes qu'il ne songea pas

d'ailleurs à incriminer. Nettel, en 1904, avait publié une observation analogue de von Eiselsberg.

Schultze, en 1906, fait connaître un cas de Riedel. En 1907, Boit en rapporte deux autres et Monckeberg une.

Capelle, en 1908, posa, le premier, nettement la question: le thymus persistant aggrave-t-il vraiment le pronostic opératoire de la maladie de Basedow? En se basant sur 60 observations, il fit une réponse nettement affirmative.

L'opinion de Capelle confirmée par Graupner, Gebele, Baruch, Garrè, Schultze, ne fut pas admise en somme sans de très grandes réserves par Bialy, Pettavel, von Eiselsberg. En outre, dans leurs mémoires, Matti et Melchior s'efforcèrent de prouver à l'aide des statistiques, qu'en réalité les Basedowiens porteurs de gros thymus ne présentaient pas au point de vue chirurgical une fragilité beaucoup plus grande que les Basedowiens sans thymus.

Quoiqu'il en soit, de ces différents travaux se dégage un fait qui, confirmant les découvertes nécropsiques antérieures, forme une base solide aux recherches anatomo-pathologiques, c'est la grande fréquence du thymus persistant dans le goître exophtalmique.

Il est bien évident que cette anomalie n'est pas accidentelle. Nous examinerons dans un autre chapitre les rôles divers qu'on lui fait jouer. Notons dès maintenant, pour légitimer la place que nous donnons ici au thymus à côté du corps thyroïde, cet argument dû encore aux chirurgiens: certains cas de la maladie de Basedow ont guéri par la seule thyroïdectomie et d'autres n'ont guéri que grâce à des opérations combinées sur les deux glandes: thyroïdienne et thymique.

Au point de vue strictement anatomique, nos connaissances sur le thymus basedowien sont encore fort restreintes.

Pour avoir une idée de sa fréquence, on peut s'en rapporter à la statistique de Matti qui indique 61 pour cent de thymus persistant chez les basedowiens morts soit de maladies intercurrentes, soit de la maladie elle-même, mais sans avoir été opérés.

Peut-être y a-t-il quelque inégalité dans la distribution régionale de cette lésion. C'est du moins ce que pense et disait récemment A. Kocher au Congrès allemand de Chirurgie de 1914, car il ne l'aurait jamais rencontrée dans la population bernoise.

Le volume du thymus est un élément très variable. Tantôt il n'a rien d'excessif et ce sont ces cas sans doute, dans lesquels la glande rappelle simplement celle de l'enfant, qui ont fait naître les expressions de thymus persistant ou réviviscent. Tantôt au contraire il est manifestement plus considérable qu'il ne le fut jamais à aucun moment de la vie et il s'agit alors d'une véritable hypertrophie.

On comprend que pour traiter ce point avec précision il faudrait avoir des données quelque peu exactes sur l'évolution ou mieux sur l'involution du thymus normal. Or, les auteurs ont produit à ce sujet les opinions les plus diverses depuis Cooper qui pensait que toute trace de parenchyme thymique avait disparu à 12 ans jusqu'à Waldeyer et Hammar qui estimaient au contraire que le thymus persiste à un certain degré et même comme organe fonctionnant, toute la vie; depuis Friedleden d'après lequel le thymus après 25 ans ne pèserait plus que 3 gr. jusqu'à Hammar fixant à 19 gr. 87 en moyenne le poids du thymus de 26 à 35 ans.

On peut dire que le poids habituel du thymus basedowien dépasse en général assez notablement le poids le plus élevé du thymus infantile et varie de 30 à 50 gr. Il peut atteindre des chiffres très élevés.

Mais beaucoup plus importante sans doute que l'hypertrophie macroscopique est la structure histologique qui correspond à cette hypertrophie. En quoi consiste-t-elle ? Il nous faut avouer que nous ne le savons pas très bien. La littérature médicale ne contient d'ailleurs que peu d'observations histologiques capables de nous renseigner à ce sujet.

Les descriptions qu'ont donné il y a quelques années Edmunds et Dinkler sont vagues et donnent l'impression que le parenchyme dans ces cas étaient à peu près normal, c'est-à-dire très analogues à celui du thymus de

l'enfant. D'ailleurs Soupault et la plupart des auteurs paraissent considérer cette analogie comme une règle.

Les études les plus récentes sont celles de Hart, de Schridde, et de Bayer.

Pour Hart il s'agit d'une hyperplasie médullaire, pour Schridde d'une hypoplasie corticale avec multiplication prononcée des cellules de la médullaire et augmentation ou diminution de volume et calcification des corps de Hassal.

Voici les constatations qu'a faites Bayer:

Chez une femme atteinte de Basedow et morte de pneumonie après une hémistrumectomie, le thymus (61 gr.) est bien lobulé et très vascularisé. Pas de cellules adipeuses. La corticale et la médullaire sont hypertrophiés, mais sont peu distinctes l'une de l'autre. Les corpuscules de Hassal sont nombreux et volumineux; on en trouve dans un champ microscopique une moyenne de 12 à 15; la plupart contiennent à leur centre des masses granuleuses et présentent à ce même point tantôt de la dégénérescence hyaline, tantôt de la calcification. Souvent ils sont isolés par une capsule épaisse. On en rencontre parfois d'agglomérés, trois ou quatre petits entourant un grand. La corticale est formée d'un réticulum avec petits et grands lymphocytes. Il n'y a pas de cellules géantes, ni d'infiltration leucocytaire, mais on observe de nombreux éosinophiles.

§ 2. **Altérations ganglionnaires.** — A l'hyperplasie thymique se rattachent les altérations ganglionnaires. C'est en effet dans les maladies de Basedow comportant un gros thymus qu'on rencontre l'hypertrophie des ganglions du cou et parfois du médiastin.

Ces cas sont considérés comme relevant de la diathèse lymphatique (status lymphaticus) qu'a décrit Paltauf dès 1889 et dans laquelle tous les appareils lymphoïdes paraissent hypertrophiés: ganglions, rate, plaques de Peyer, amygdales, thymus, etc...

Divers auteurs ne voient dans les amas lymphoïdes de la thyroïde basedowienne qu'un élément de cet ensemble qu'est le status lymphaticus.

Mac Callum, dont l'étude anatomique du Basedow est si substantielle et si précise remarque, lui aussi, que les amas lymphoïdes thyroïdiens paraissent associés à l'hypertrophie générale des éléments lymphoïdes du cou qui se rencontre si souvent dans la maladie de Basedow. Il ajoute que dans quelques cas on trouve hypertrophiés non seulement les ganglions cervicaux, mais aussi ceux du thorax, de l'abdomen et de la région rétro-péritonéale; quand l'hypertrophie n'est pas aussi générale, on constate du moins que souvent le tissu lymphoïde du pharynx, les amygdales et les nodules linguaux deviennent saillants.

Microscopiquement on trouve, dit-il, en tous ces endroits comme dans les nodules thyroïdiens, une augmentation considérable des cellules lymphoïdes, les centres germinatifs devenus très grands et nettement délimités contiennent beaucoup de cellules activement phagocytaires. Les sinus sont habituellement pleins de cellules migratices. Ces modifications du tissu lymphatique paraissent être une réaction provoquée par l'absorption d'une substance toxique ou nuisible. Mais si cet élément est celui qui excite la thyroïde à proliférer ou s'il est lui-même le produit de l'hyperactivité thyroïdienne, il est difficile de le dire ».

Cas personnels. — Nous avons eu personnellement l'occasion d'examiner deux cas de thymus basedowien.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une malade agée de 30 ans, atteinte d'une maladie de Basedow grave, à marche rapide, et qui mourut deux jours après une hémithyroïdectomie pratiquée le 16 juin 1911 par le docteur Lecène.

Le thymus découvert à l'autopsie pesait 45 gr. Voici quel en était l'aspect histologique.

A un faible grossissement, on notait: structure homogène; la substance corticale encore assez nettement différenciée de la médullaire, parait diminuée d'épaisseur. De la capsule conjonctive périphérique partent des travées qui divisent la glande en lobes et lobules; dans ces cloisons conjonctives, on note quelques rares cellules, adipeuses peu volumineuses. Les corpuscules de Hassal sont nombreux, de taille irrégulière, mais plutôt de petite dimension.

Fort grossissement : les éléments de l'organe sont surtout du type lymphocyte. En outre, il en existe d'autre assez nombreuses disposées en trainées, à protoplasma plus abondant légèrement acidophile, et à noyau plus clair. Ces éléments sont surtout abondants au voisinage

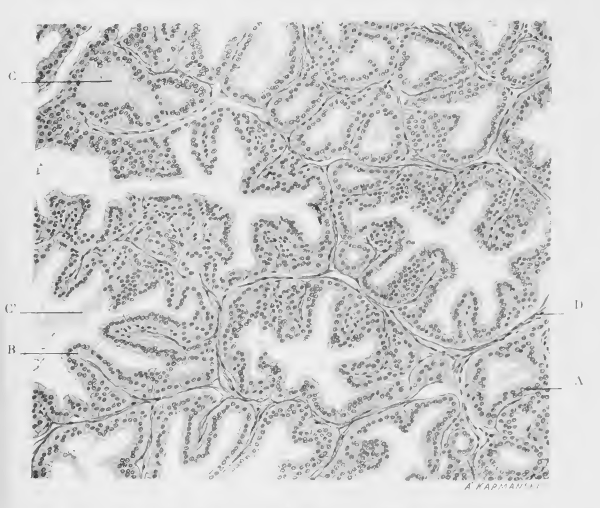


Fig. 9. — **Basedow-type** (Cas n° 7) **datant de 3 mois, chez une femme âgée de 30 ans. — Hémithyroïdectomie, mort le 4e jour en hyperthyroïdie.**

Gros corps thyroïde, ayant conservé son aspect extérieur normal, aspect homogène sur coupes macrosopiques (piece opératoire). — A, Cellules épithéliales cylindriqnes très hautes ; B, Végétations papillaires intra-acineuses ; C, Colloïde très ductile, très chromophobe ; C', Vestige granuleux de colloïde ; D, Conjonctif adulte très grêle.

des cellules adipeuses. Les corpuscules de Hassal sont irréguliers, mais relativement petits, la plupart forment des perles sphériques à ordination concentrique rappelant les globes épidermiques. Mais dans quelques uns d'entre eux (les plus volumineux) on voit de petites masses cornées

qui ne sont pas disposées d'une façon concentrique. Souvent toute la partie centrale est transformée en une masse homogène, granuleuse, acidophile.

Pas d'éléments épithéliaux éosinophiles.

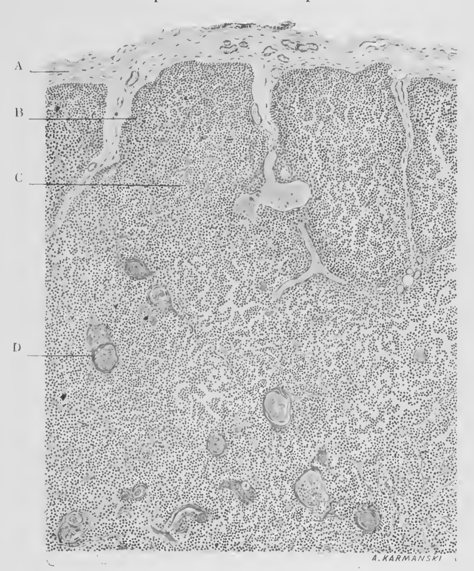


Fig. 10. — **Thymus très volumineux, type infantile, poids 45 gr., pièce d'autopsie du cas de la figure précédente.**

A. Capsule conjonctivo-vasculaire pénétrant dans la glande et la divisant en lobules ; B, Substance corticale ; C, Substance médullaire ; D, Corpuscule de Hassal.

Pas d'inflammation dans le stroma conjonctif, grêle et adulte. Vaisseaux normaux.

Dans le second cas, il s'agit d'une malade agée de 20 ans, morte en crise de tachycardie, dans le service du Professeur Widal et dont nous avons pu pratiquer l'autopsie avec Clunet. Le thymus pesait 47 grammes; de consistance

dure, de structure homogène, il présentait au point de vue microscopique une image histologique très analogue au premier cas. A noter cependant ici que la corticale et la médullaire sont beaucoup moins distinctes. Dans ce cas les ganglions cervicaux et parathymiques étaient tous volumineux et hyperplasiés.

CHAPITRE VI

L'ÉTAT DU SANG DANS LA MALADIE DE BASEDOW

Le sang des Basedowiens n'a pas plus que les autres milieux de leur organisme échappé aux recherches anatomo-pathologiques. Mais ce qu'on s'est efforcé de trouver ici, ce n'est pas tant une altération capable d'expliquer la maladie, qu'un ensemble de caractères traduisant, sous une forme assez constante pour être utilisable dans le diagnostic et le pronostic, le trouble morbide spécial de la maladie de Basedow.

Cependant Marbé et Papazolu ont l'un et l'autre étudié le sang des Basedowiens dans un but uniquement pathogénique, c'est-à-dire pour y découvrir des propriétés confirmant ou infirmant la théorie de l'hyperthyroïdation.

Marbé, après avoir constaté que l'hyperthyroïdie expérimentale détermine une augmentation parallèle de l'indice opsonique et phagocytaire, de l'hyperleucocytose et de la mononucléose, une coloration bleue des leucocytes par le Giemsa et l'augmentation de l'acidité sérique, a recherché ces diverses modifications sanguines dans le Basedow, mais il ne les a pas trouvées. L'indice opsonique et phagocytaire était au contraire, dans ce cas, diminué, la mononucléose était absente, le Giemsa colorait les leucocytes en violet et l'acidité du sérum était diminuée.

Quant à Madame Papazolu, dirigée par Marinesco, elle a cherché dans le sang des Basedowiens les anticorps de la sécrétion thyroïdienne qui devraient s'y former en cas d'hyperthyroïdie, mais qu'il est impossible d'y déceler, du moins en quantité appréciable.

C'est Th. Kocher qui, le premier, a attiré l'attention sur l'état du sang dans le goître exophtalmique et sur l'intérêt que peut présenter, en pareil cas, au point de vue pratique les changements de sa formule cytologique.

De ces nombreux examens, il conclut que chez les Basedowiens on constate de la *leucanémie avec leucopénie neutrophile et lymphocytose absolue et relative.* Le chiffre moyen des globules blancs est de 5.000 au lieu de 7.000. Ce sont les polynucléaires neutrophiles qui font les frais de cette diminution; le taux en tombe en effet de 73 à 35 %. Le nombre des lymphocytes par contre augmente, on en trouve 37 au lieu de 25 %. Les éosinophiles sont en nombre variable.

Cette formule n'est modifiée que d'une façon peu significative par l'opération. Mais elle tend peu à peu à redevenir normale quand la maladie évolue vers la guérison.

En outre la coagulation du sang est ralentie dans le Basedow.

D'après Kocher ces caractères hématologiques faciles à reconnaitre seraient spécifiques et apparaitraient d'une façon précoce.

Les observations de Kocher sur le sang des Basedowiens ont été confirmées d'une façon plus ou moins complète par de nombreux auteurs. Caro, Roth, Ciuffini, Gordon et V. Jagic, Bühler, Kappis, Van Lier, Kostlivy, Turin, Grünstein, Ledoux, W. Kaess.

Mais quelques-uns comme Caro et Ledoux, par exemple, ne croient pas à la spécificité de la formule leucocytaire et Hatiegan l'a rencontrée dans la moitié des cas de goître qu'il a examinés. Dans le goître simple la mononucléose est un phénomène fréquent pour Müller, Kappis et Van Lier.

D'ailleurs Kocher revenant sur ses premières recherches indique, lui aussi, qu'il a bien constaté dans la cachexie thyréoprive la leucopénie neutrophile avec leucocytose, mais alors la coagulation du sang était accélérée au lieu d'être retardée comme dans le Basedow. Cependant si l'on s'en rapporte à Kottmann et Lidsky le trouble de la coagulabilité sanguine ne serait pas absolument constant dans le Basedow. Etudiant 37 cas ils ont trouvé que la coagulation était retardée dans 78,3 % des cas, normale dans 5,4 % et accélérée dans 16,2 %.

Un des points importants, en tout cas, c'est que les modifications hématologiques existent en général, quoique atté-

nuées dans les formes frustes dont le diagnostic est souvent malaisé. C'est ce qu'ont vu Caro, Grunstein; Roth attache une grande importance à l'examen du sang pour le diagnostic des formes frustes. Les cas de Basedow sans mononucléose sont vraiment exceptionnels selon Kostling, Roth, Burchardt, Falta. On le comprend d'autant mieux que la mononucléose comme l'ont montré Caro Ciuffini, Falta peut être provoquée ou augmentée expérimentalement par l'administration de tablettes de thyroïdine.

Les recherches instituées par Matchavariani sont loin de confirmer cette manière de voir.

Ces recherches ont porté, d'une part, sur plus de 100 malades atteints de diverses formes de goître et, d'autre part, sur 25 sujets (15 femmes et 10 hommes) bien portants, c'est-à-dire ne présentant aucune anomalie du côté du cœur, des poumons et des organes génito-urinaires, et exempts, au moment de l'examen, de toute maladie infectieuse aigue.

La rapidité de la coagulation du sang n'a pas été différente, dans toutes les variétés de goître, de celle qui a été notée chez les individus sains. Il en a été de même pour la viscosité du sang. C'est dire que l'étude de ces deux éléments ne paraît avoir aucune signification, pas plus au point de vue du diagnostic que du pronostic de l'affection.

Le taux absolu des leucocytes variait de 4.000 à 12.000. Dans toutes les formes de goître, que le tableau clinique fût dominé par des phénomènes d'hyperthyroïdie ou des phénomènes d'hypothyroïdie, il existait, le plus souvent, une lymphocytose modérée, qui augmentait, il est vrai, parallèlement au degré de l'intoxication. Dans certains cas, la proportion des lymphocytes oscillait entre 14 et 59 %, mais assez fréquemment, dans une forme clinique identique, on voyait le pourcentage des lymphocytes se maintenir dans les limites normales ou même tomber au-dessous de ces limites. Une lymphocytose élevée avec leucopénie concomitante ne témoigne donc pas toujours de la gravité de la maladie et ne saurait avoir, a elle seule, une valeur pronostique.

Parmi les autres modifications sanguines il faut signaler avec Roth, Ciuffini, Matchavariani, la diminution de la teneur en hémoglobine malgré un chiffre normal d'hématies et l'abaissement du point de congélation du sérum qui en outre d'après Kottmann retarderait l'autolyse et aurait d'après Kraus et Friedenthal des propriétés mydriatiques.

En terminant ce chapitre, remarquons que la question du sang dans le Basedow, qui jusqu'ici ne semble guère avoir intéressé les auteurs français, est entièrement à reprendre.

CHAPITRE VII

LES THÉORIES PATHOGÉNIQUES DE LA MALADIE DE BASEDOW

Nous venons d'exposer aussi méthodiquement que possible les faits cliniques et anatomiques sur lesquels s'appuie la conception d'une maladie de Basedow avec les diverses modalités qu'elle comporte. Mais quel est le trouble organique qui embrasse ces deux catégories de faits? Par quelle pathogénie peut-on les expliquer l'une et l'autre? Et quel est le lien qui les unit ? Voilà les questions qui se posent à nous maintenant.

Pour y répondre, certes ce ne sont pas les hypothèses qui manquent, mais justement nous n'avons guère à présenter ici que des hypothèses et il faut avouer, que si quelques-unes ont acquis peu à peu une grande force de vraisemblance, aucune n'a encore à son actif de preuves irréfutables.

Le problème d'ailleurs est infiniment complexe. Comme nous l'avons montré au début de ce rapport, la maladie de Basedow n'a pas encore reçu de délimitation très nette au point de vue nosographique. Tant que l'accord ne sera pas fait sur ce point, il est clair qu'il pourra y avoir autant de causes que de types morbides différents réunis sous la même étiquette. Et c'est certainement cette hétérogénéité de la maladie de Basedow qui nous a valu tant de théories inutiles ou fausses depuis 50 ans.

En outre, que faut-il entendre exactement par cette expression: la pathogénie de la maladie de Basedow? — Où commence cette pathogénie et où finit-elle ? C'est là un point qu'on ne songe pas assez à apprécier et qui donne naissance à toutes sortes d'ambiguités ou de discussions. On en peut juger par certaines opinions émises au Congrès de 1895.

Brissaud, tout en admettant que la cause la plus habituelle du goître exophtalmique était l'intoxication thyroïdienne, niait l'importance de cette cause première et ne voulait retenir que la cause seconde, c'est-à-dire l'action du centre bulbo-protubérantiel seul capable, suivant lui, de provoquer le complexus symptomatique.

Pour Gley (1895), au contraire: « Si le sang contient un poison, il est d'importance secondaire que le poison agisse d'abord sur telle ou telle partie des centres nerveux. Au point de vue pathogénique, ce qui importe, c'est l'intoxication ».

En fait il semble que rien ne soit négligeable dans l'enchaînement des causes et qu'une pathogénie complète soit tenue de les faire connaitre et de les expliquer toutes depuis les circonstances étiologiques jusqu'aux manifestations symptomatiques. Mais il est certaines parties du mécanisme qui paraissent plus importantes, auxquelles on peut et on doit accorder plus d'attention, ce sont celles qui ne manquent jamais, qui sont absolument nécessaires à la production des phénomènes cliniques; peu importe qu'elles soient en première ou en seconde ligne. Puis ce qui est indispensable, jusqu'au moment où l'explication est complète, c'est de se trouver, pour discuter, sur le même plan dans l'ordre de succession des causes.

Nous ne perdrons pas de temps à examiner des théories désuètes et complètement abandonnées comme celles qui ont fait de la maladie de Basedow une maladie du cœur, une névrose, un syndrome causé par la compression des nerfs et des vaisseaux du cou, une paralysie du pneumogastrique, une affection bulbo-protubérantielle ! Toutes ces théories n'ont plus qu'un intérêt historique.

Une cause nécessaire implique une lésion constante.

On devine déjà que nous nous dirigeons à grands pas vers les théories thyroïdiennes qui seules jusqu'ici — nous nous sommes efforcés de le démontrer — ont une telle base anatomique. Mais il y a encore trop d'inconnues dans l'affection qui nous occupe, pour que nous laissions délibérément de côté certaines théories, déjà anciennes ou très modernes, qui sont dans une certaine mesure

défendables et sont d'ailleurs encore soutenues par de nombreux auteurs. Les considérations anatomo-pathologiques qui nous ont surtout servi de guide jusqu'ici ne peuvent pas leur être opposées d'une façon absolue. En effet, si les altérations organiques qu'elles laissent supposer ne sont pas constantes, elles ne sont pas du moins exceptionnelles, et nous ne sommes pas en mesure d'affirmer qu'elles ne nous échappent quelquefois, par suite de l'insuffisance de nos moyens d'investigations. Nous faisons allusion surtout à la théorie sympathique et un peu à certaines théories dites pluriglandulaires.

§ 1. — THÉORIE SYMPATHIQUE

C'est une des plus anciennes. Kœben en eut le premier l'idée, mais il la conçut sous sa forme la plus simple : la compression du tronc nerveux par la tumeur thyroïdienne. Les expériences de Claude Bernard sur le grand sympathique et sur les nerfs vaso-moteurs entraînèrent les médecins plus avant dans la même voie. De Graefe et Charcot, puis Aran, virent dans le goître exophtalmique une affection peut être névrosique du sympathique. Trousseau se rangea à cette opinion déclarant, après une autopsie qui lui avait montré le ganglion cervical inférieur lésé, que « les troubles fonctionnels de la maladie de Graves dérivent soit d'un état congestionnel passager du grand sympathique, soit même d'une lésion de structure persistante du système nerveux ganglionnaire ».

La théorie sympathique adoptée et commentée par Bénédict, Eulenburg, Friedreich fut encore vigoureusement défendue par Jaccoud, 1869, puis elle subit une assez longue éclipse par suite du succès d'une autre théorie nerveuse, celle qui incriminait le bulbe, et du développement de la théorie thyroïdienne. Mais elle a reparu vers 1897 avec les travaux d'Abadie et est entrée dans une nouvelle phase, grâce aux interventions sur le sympathique cervical de Jaboulay et de Jonnesco et aux recherches physiologiques modernes de Morat et Briau, de Cléret,

L'élément initial et essentiel de cette théorie est le phénomène physiologique suivant, bien connu depuis les expériences de Claude Bernard, de Schiff et de Vulpian : L'excitation du sympathique cervical provoque l'exophtalmie et la tachycardie qui sont deux des signes principaux de la maladie de Basedow.

Mais dans l'expérience qui permet d'obtenir ces deux troubles fonctionnels — et qui est, après section du sympathique, l'excitation du bout périphérique — il se produit en même temps d'autres troubles qui sont : la dilatation pupillaire, l'aplatissement du cristallin, l'augmentation de la tension intra-oculaire et des phénomènes vasomoteurs : constriction des vaisseaux de la conjonctive, de l'iris de la langue, des lèvres, des joues, etc...

Or la dilatation pupillaire et la paleur de la face ne sont pas des symptômes du Basedow. D'autre part, pour obtenir certaines autres manifestations fort importantes sinon indispensables de la maladie telles que la dilatation des vaisseaux du cou et du corps thyroïde, c'est l'expérience physiologique inverse qu'il faut faire, c'est-à-dire la section amenant la paralysie du sympathique cervical.

Mais alors la section a un autre effet facheux cette fois, elle amène la rétraction des globes oculaires.

Toute la question est là en somme : l'excitation et la paralysie du sympathique sont des phénomènes contradictoires et cependant la maladie de Basedow emprunte ses symptômes à l'un et à l'autre des tableaux cliniques opposés. Tous les partisans de la théorie sympathique se sont ingéniés à résoudre ce problème, sans y réussir.

Pour Riche, l'excitation du sympathique provoque les signes cardio-oculaires ; les signes cervico-thyroïdiens proviennent d'une part d'une sorte d'anévrysme cirsoïde, d'autre part du goître simple dont le Basedow n'est qu'une complication.

Abadie estime que les fibres vaso-dilatatrices seules sont excitées. Dans cette manière de voir, l'exophtalmie est due à la dilatation des vaisseaux rétro-bulbaires, le corps thyroïde congestionné secrète en excès et intoxique ainsi

l'organisme, déterminant les symptômes secondaires de la maladie qui ne sont plus que sous la dépendance indirecte de la lésion sympathique.

Pour Morat et Briau, l'excitation est capable d'amener la vaso-dilatation thyroïdienne quand elle porte sur le sympathique au-dessous du ganglion cervical inférieur.

François Frank et Hallion ont décrit dans le tronc du nerf des fibres centripètes provenant des territoires cardio-aortiques et dont l'excitation provoquerait le goître vasculaire par voie réflexe.

En outre, Cléret, tout récemment, a apporté deux ordres de faits en faveur de la théorie sympathique.

Des faits cliniques, d'une part: examinant systématiquement la pupille des Basedowiens, il a constaté que, contrairement à ce que disent les traités, cette pupille n'est pas normale, mais habituellement dilatée et que les vaisseaux conjonctivaux sont contractés; d'autre part, il a essayé de produire expérimentalement chez le chien une irritation chronique du sympathique en utilisant des produits chimiques ou des toxines tuberculeuses. Sur 14 chiens, il eut 11 fois de la paralysie du sympathique et 3 fois seulement une excitation se traduisant par de l'exophtalmie avec mydriase dans 2 cas, et dans un autre, myosis.

En dehors de ces considérations physiologiques, la théorie sympathique peut faire état, nous le savons, de quelques observations anatomo-pathologiques et des guérisons qui ont été dues parfois à la résection du sympathique cervical.

Mais quelle est la valeur exacte de ces résultats chirurgicaux? Il nous est difficile de le dire. D'un côté, la résection du sympathique réussit surtout, d'après Jaboulay lui-même, chez les malades qui n'ont que peu ou point de goître et qui ne sont peut-être pas atteints de vraies maladies de Basedow. D'un autre côté, on peut très bien comprendre que la paralysie du sympathique ait des effets heureux sur certains symptômes de la maladie alors même que ces symptômes ne sont pas directement causés par une altération du nerf.

Enfin, l'argument le plus puissant contre la théorie sympathique est qu'elle n'explique pas tous les faits qui sont en faveur de la théorie thyroïdienne et que, pour éviter des répétitions, nous exposerons seulement tout à l'heure.

En somme, nous ne pensons pas que l'altération du sympathique cervical soit la cause essentielle et nécessaire de la maladie de Basedow. Si ce nerf prend une part dans le mécanisme pathogénique de la maladie, ce n'est sans doute que comme voie de transmission de certaines excitations d'origine toxique.

§ 2. — THÉORIES GLANDULAIRES

La théorie glandulaire par excellence est la théorie thyroïdienne. Mais un certain nombre d'auteurs modernes ont pensé que le trouble organique provocateur du syndrome basedowien n'était pas localisé à une seule glande et que d'autres glandes endocrines pouvaient être mises en cause par suite des relations fonctionnelles qu'on leur connait avec la thyroïde. Ainsi sont nées les théories dites *pluriglandulaires*, et qui sont toutes d'ailleurs, pour une part, thyroïdiennes.

La seule qui ait en sa faveur des arguments indiscutables, des faits anatomiques, est la théorie thyro-thymique. Les autres n'ont comme fondement qu'une physiologie encore incertaine et quelques troubles d'association glandulaire notés dans la maladie de Basedow. Nous les exposerons rapidement avant de traiter plus en détail les hypothèses pathogéniques qui concernent la thyroïde et le thymus.

A. — **Les glandes génitales dans la pathogénie du Basedow.** — La glande génitale — l'ovaire surtout semble-t-il — et le corps thyroïde réagissent l'un sur l'autre. Certains des phénomènes par lesquels se manifeste cette interaction sont connus depuis longtemps. L'absence ou l'ablation du corps thyroïde a pour effet l'arrêt du développement des organes génitaux tel qu'on le constate dans le myxœdème spontané de l'enfant. Réciproquement le

corps thyroïde s'hypertrophie chez la femme à l'époque de la puberté et subit fréquemment des poussées congestives correspondant aux périodes menstruelles. D'ailleurs, Hallion a prouvé expérimentalement que l'extrait d'ovaire exerçait une action vasodilatatrice sur le corps thyroïde. Cliniquement on a vu le syndrome basedowien faire son apparition au moment d'une ménopause spontanée ou opératoire, surtout, comme l'a montré Vinay chez les femmes présentant une altération thyroïdienne. Et l'aménorrhée de même que l'impuissance chez l'homme sont des éléments habituels du syndrome. Thérapeutiquement l'extrait d'ovaire se serait montré en quelques cas capable d'améliorer, de guérir même le goître exophtalmique.

C'est ainsi qu'on a été amené à incriminer la glande génitale dans la pathogénie de cette affection sans rien savoir d'ailleurs de la manière dont se lieraient le trouble génital et l'altération thyroïdienne.

B. — **L'hypophyse dans la pathogénie du Basedow.** — C'est Salmon qui a été, en 1905, le protagoniste de la théorie hypophysaire et il l'a défendue récemment encore en 1911 dans un article important. Voici les principaux faits sur lesquels il s'appuie.

La thyroïdectomie expérimentale a, dans la plupart des cas, déterminé une hypertrophie de l'hypophyse (Rogowitsch, Hofmeister, Alquier, Lucien et Parisot) caractérisée microscopiquement par un aspect d'hyperfonctionnement des cellules glandulaires (Thaon).

L'extrait hypophysaire exerce une action vasoconstrictive intense et assez durable sur la thyroïde (Hallion et Alquier).

Il existe dans la littérature plusieurs observations de syndromes acromégalique et basedowien associés, quelques-unes avec vérification nécropsique d'hypertrophie ou de tumeur pituitaire.

L'opothérapie hypophysaire a amélioré nettement un certain nombre de basedowiens (Rénon et Delille, Parisot, Azam). Sur 12 malades, Parisot en a guéri deux et amélioré huit.

Salmon conclut de ces faits que le trouble thyroïdien de la maladie de Basedow peut être quelquefois dû à une insuffisance fonctionnelle de la sécrétion hypophysaire (1).

C. — **Les glandes surrénales et le pancréas dans la pathogénie du Basedow.** — Parmi les théories pluriglandulaires, celle qui fait intervenir avec le corps thyroïde, les capsules surrénales et accessoirement le pancréas, a eu un succès plus marqué que les précédentes grâce aux travaux des viennois Eppinger, Hess, Falta, Rüdinger, et des allemands Kraus et Friedenthal.

La conception de l'Ecole de Vienne s'appuie sur deux ordres de phénomènes:

1° les corrélations fonctionnelles des trois glandes: thyroïdienne, surrénale et pancréatique;

2° l'action de certaines glandes endocrines sur les nerfs de la vie végétative.

1° Les corrélations fonctionnelles auraient la forme suivante: la thyroïde et les surrénales se stimulent réciproquement. Au contraire, la thyroïde et le pancréas ont l'une sur l'autre un pouvoir modérateur, et de même pancréas et surrénales ont une interaction inhibitrice.

On voit d'ici les conséquences immédiates de ce fonctionnement complexe au point de vue qui nous occupe. L'hyperfonctionnement thyroïdien a pour effet d'augmenter la sécrétion d'adrénaline; et par ce mécanisme, aussi bien qu'en agissant directement sur le pancréas, de mettre celui-ci en état d'insuffisance.

Quels sont les faits cliniques ou expérimentaux qui plaident en faveur de cette thèse?

(1) Un récent travail de Claude, Baudoin et Porak montre que les Basedowiens réagissent d'une façon absolument particulière à l'extrait d'hypophyse et sans qu'on puisse d'ailleurs tirer parti de ce phénomène au point de vue de la pathogénie hypophysaire. Ces auteurs ont constaté que l'hypophyse accélérait le cœur d'une façon constante, mais ralentissait au contraire celui des Basedowiens et ils expliquent cette différence en disant : « L'hypophyse agit sur le rythme cardiaque en excitant les accélérations sympathiques ; dans la tachycardie basedowienne les accélérateurs constamment excités ne réagissent plus à l'hypophyse, et c'est l'action modératrice de la dixième paire qui l'emporte ». Ainsi « l'*épreuve de l'hypophyse* » constitue un nouveau signe du goître exophtalmique qui peut servir de test pour diagnostiquer les formes frustes du Basedow.

Fraenkel a, paraît-il, trouvé dans le sang des Basedowiens une quantité élevée d'adrénaline. Broeking et Trendelenburg ont également observé dans le Basedow vrai, une augmentation de la teneur du sérum en adrénaline, alors que le sérum était normal dans les formes frustes de la maladie. D'après les expériences d'Eppinger, Falta et Rüdinger, la glycosurie adrénalinique ne se produit plus chez les animaux thyroïdectomisés, et reparaît si on leur administre des extraits de corps thyroïde. Dans le goître exophtalmique, on comprend que l'adrénalinémie commandée par l'hypersécrétion thyroïdienne soit une des causes les plus importantes de la glycosurie.

Le même système d'interaction explique les expériences de Lorand, d'après lesquelles la glycosurie des animaux privés de pancréas disparaît quand on leur enlève la thyroïde.

2° Quand aux actions nerveuses des sécrétions endocrines, voici comment elles sont présentées. L'adrénaline qui, on vient de le voir, varie en quantité dans le même sens que la sécrétion thyroïdienne, excite fortement le sympathique.

Le suc thyroïdien excite à la fois le sympathique et le système autonome, c'est-à-dire principalement le pneumogastrique. Au sujet de cette dernière action, de Cyon avait d'ailleurs montré il y a longtemps l'antagonisme du suc thyroïdien et de l'atropine qui déprime nettement le pneumogastrique.

La sécrétion pancréatique dont le rôle dans le cas du Basedow est effacé, a également un pouvoir vagotrope.

Il résulte de toutes ces considérations physiologiques que, d'après la théorie viennoise, le complexus symptomatique de la maladie de Basedow est un mélange en proportions variées de *phénomènes sympathicotoniques et vagotoniques* causés les uns par l'hypersécrétion surrénale, les autres par l'hypersécrétion thyroïdienne. Et il serait possible de reconnaître cliniquement chacun de ces deux groupes, en utilisant comme réactif physiologique, d'une part l'adrénaline qui stimule le sympathique, d'autre part la pilocarpine qui stimule et l'atropine qui inhibe le pneumogastrique.

Cette théorie est séduisante. Malheureusement les constatations et les expériences qui ont servi à l'édifier sont en grande partie infirmées par des faits contraires.

Gley et Cléret injectant à l'animal du sérum basedowien n'ont pas observé d'effets imputables à l'adrénaline, ou même à l'excès de sécrétion thyroïdienne. Gley et Quinquaud n'ont pas trouvé que l'adrénaline du sang surrénal fut augmentée par l'injection d'extrait thyroïdien plus que par l'injection d'un extrait glandulaire quelconque. En outre, ils ont constaté que les glandes surrénales d'animaux éthyroïdés ne contenaient pas moins d'adrénaline active que celles d'animaux normaux. Les expériences de Underhill et Hilditch sur le chien, celles de Pick et Pineles sur le lapin contredisent les expériences des médecins viennois et montrent, qu'au moins dans ces deux espèces animales, la glycosurie adrénalinique n'est nullement empêchée par la thyroïdectomie. D'ailleurs Ritzmann a vu que, chez les chats éthyroïdés, cette glycosurie par l'adrénaline, absente si les phénomènes d'intoxication sont aigus, reparaît quand l'intoxication s'atténue, de sorte qu'ici la glycosurie paraît dépendre de l'état général plutôt que de la disparition de la thyroïde.

Si l'on ajoute à cela les résultats négatifs obtenus par certains auteurs recherchant l'adrénaline dans le sang des basedowiens, l'inconstance de la glycosurie dans le goître exophtalmique, l'association éventuelle de cette dernière maladie et de la maladie d'Addison, on voit que la théorie thyro-surrénale n'a qu'une médiocre consistance. C'est au point qu'Hoffmann a pu en prendre le contre-pied et soutenir que la maladie de Basedow était une association d'hyperthyroïdisme et — non d'hyperépinéphrie — mais d'insuffisance surrénale.

D. — **Le corps thyroïde et le thymus dans la maladie de Basedow.** — Ici, nous abordons le point le plus important du problème que pose la pathogénie de la maladie de Basedow. S'il est un organe dont les troubles de fonctionnement aient mérité d'être mis en avant comme cause essentielle de cette maladie, c'est aucun doute le corps thyroïde. Cli-

niquement il offre des modifications objectives qui ont été considérées dès l'origine et de tout temps comme un des symptômes fondamentaux du goître exophtalmique. Et quelque opinion qu'on ait pu avoir sur la forme anatomique des altérations de cet organe, du moins a-t-on pu constater qu'elles ne manquaient jamais dans les formes types de la maladie.

I. **Théorie thyroïdienne.** — Adoptée avec enthousiasme abandonnée, discutée, interprétée de multiples façons, elle a fait lentement mais sûrement, son chemin. Elle est encore pleine d'obscurité, elle renferme des faits en apparence contradictoires qu'il est toujours difficile d'expliquer. Mais par contre, seule elle permet de pénétrer — si incomplètement que ce soit — la nature de la maladie de Basedow telle que nous l'ont fait connaître dans son ensemble tous les travaux accumulés jusqu'ici. Cela est si vrai qu'il n'est pour ainsi dire plus une hypothèse moderne touchant le Basedow, et même très éloignée comme point de départ de la théorie thyroïdienne, qui ne soit contrainte d'utiliser celle-ci en quelques-uns de ses détails.

La théorie thyroïdienne a eu comme pères Gauthier (de Charolles), 1885, et Möbius, 1886. Le premier conçut plutôt le goître exophtalmique comme résultant d'une insuffisance thyroïdienne; le second comme résultant d'un hyperfonctionnement glandulaire. Dès le début se sont trouvées ainsi marquées deux tendances qui ont persisté sous diverses formes et mettent encore aujourd'hui en présence les partisans de la dysthyroïdie et de l'hyperthyroïdie.

Renaut dans la thèse de Bertoye, en 1888, présenta une théorie d'après laquelle le goître exophtalmique était une maladie toxique, peut-être d'origine infectieuse, due à la pénétration directe dans le système veineux d'une sécrétion thyroïdienne nocive, parce qu'elle ne pouvait plus subir ses modifications habituelles dans les lymphatiques.

Dans la longue suite de noms d'auteurs que nous pourrions citer ici et qui, après Gauthier et Möbius, adoptèrent la théorie thyroïdienne, on retrouverait la plu-

part de ceux qui, étudiant l'anatomie pathologique du Basedow, reconnurent les altérations thyroïdiennes.

Cette répétition est inutile, mais notons que certains des premiers pathologistes « thyroïdiens » — suivant l'expression de Brissaud — sans avoir pour défendre leur théorie autant de raisons que nous, la présentaient d'une façon très analogue à la nôtre et voyaient fort bien le sens dans lequel pouvaient s'orienter les recherches.

Pour Greenfield, la sécrétion thyroïdienne était augmentée et modifiée. Murray disait : « Il y a production et absorption excessives de sécrétion thyroïdienne..., les symptômes sont dus à l'action de cette sécrétion sur les tissus et spécialement sur les centres nerveux. »

Mais la théorie thyroïdienne ne recrutait pas seulement ses adhérents parmi les anatomo-pathologistes que nous connaissons déjà. Les cliniciens et les expérimentateurs trouvaient aussi des raisons de l'adopter.

A. *Faits cliniques.* — Béclère, Pierre Marie (1894) et après eux de nombreux auteurs, furent amenés à concevoir le basedowisme comme une hyperthyroïdation, en constatant chez certains de leurs malades l'apparition du syndrome sous l'effet de la médication thyroïdienne intensive.

Les cliniciens eurent ainsi l'occasion de remarquer en maintes circonstances les relations qui existaient parfois entre les thyroïdites de toute nature et la maladie de Basedow et de Quervain donna une étude très complète de ces Basedow d'origine infectieuse.

Aux cliniciens encore revient le mérite, avec Kraus et Minnich, d'avoir rattaché les troubles cardiaques des goîtreux à l'intoxication thyroïdienne, avec Kocher, Caro, Roth, etc.., d'avoir mis en évidence les altérations sanguines du Basedow qui, si elles ne sont pas spécifiques, ne se rencontrent le plus souvent du moins que dans les affections thyroïdiennes.

Et c'est toujours dans le même groupe de faits cliniques que nous citerons ceux qui concernent les thérapeutiques d'action thyroïdienne dont la valeur, de plus en plus reconnue, a fini par constituer un des plus solides arguments en faveur de la théorie qui nous occupe. Parmi ces

méthodes de traitement, on peut dire que celles qui suppriment, au moins fonctionnellement, une partie du parenchyme thyroïdien, ont fait leurs preuves.

B. *Faits expérimentaux.* — Quant aux recherches expérimentales qui ont eu pour but de vérifier la nature thyroïdienne de la maladie de Basedow, elles ont été très nombreuses. La physiopathologie expérimentale a semblé, et avec raisons, devoir donner la démonstration de l'hypothèse pathogénique. Mais elle est assez loin encore, semble-t-il, d'avoir atteint ce but. Elle n'a guère fait jusqu'ici que montrer les difficultés du problème à résoudre et préparer les recherches futures. On ne saurait s'en étonner quand on envisage la faible étendue de nos connaissances sur les sécrétions endocrines normales, le défaut de méthodes avec lequel beaucoup d'expériences ont été faites et d'ailleurs toutes les difficultés que représentent ces études physiologiques.

Ballet et Enriquez (1895) sont parmi les premiers à avoir essayé de reproduire expérimentalement la maladie de Basedow à l'aide de substances thyroïdiennes. Ils employèrent la greffe, l'ingestion et l'injection d'extraits glycérinés et ils purent d'une façon inconstante d'ailleurs, reproduire quelques symptômes basedowiens, particulièrement la tachycardie.

Les expériences d'Edmunds (1896) furent de même ordre et ne donnèrent pas de résultats plus démonstratifs.

Soupault, en 1897, administra comparativement à des cobayes : 1° du corps thyroïde de mouton ; 2° du corps thyroïde provenant d'un sujet mort accidentellement ; 3° du corps thyroïde d'une femme basedowienne et ce fut ce dernier qui des trois se montra le moins actif.

Soupault dans son expérience ne s'était pas contenté d'étudier l'effet sur l'organisme d'un excès de suc thyroïdien normal, il avait eu l'idée de comparer à cette hyperthyroïdation, l'intoxication par le suc de glande basedowienne.

Ainsi voyons-nous employer dans la série des recherches expérimentales sur le Basedow, deux sortes de substance, tantôt le corps thyroïde normal, tantôt le corps thyroïde basedowien et parfois aussi le goitre banal.

Giorgewski (1897), Tedeschi (1902), Kraus et Friedenthal (1908), par l'hyperthyroïdation simple, ont obtenu, comme les premiers expérimentateurs certains éléments du syndrome basedowien: le plus souvent de la tachycardie et une légère saillie du globe oculaire.

Plus complexes sont les expériences suivantes:

Pässles (1905) ne détermina aucun trouble vasculaire en injectant dans les veines un extrait de goître exophtalmique.

Pfeiffer (1907), par contre, ayant greffé dans la rate d'un chien un fragment de thyroïde basedowienne vit se produire une tachycardie énorme avec des accidents cardiaques terminés par la mort de l'animal.

Schœnborn (1909), pourvu d'un matériel important (7 goîtres exophtalmiques et 16 goîtres ordinaires) a pu dans le laboratoire du Professeur Gottlieb examiner comparativement l'action cardiovasculaire des extraits des deux sortes de goîtres. Et il n'a pas trouvé à ce point de vue de différence essentielle entre le Basedow et le goître ordinaire. L'extrait basedowien avait seulement une action un peu plus forte.

Iscovesco (1910) a retiré de la glande thyroïde du mouton des lipoïdes de deux types, causant chez l'animal, les uns de la tachycardie, des convulsions, de l'amaigrissement; les autres de l'exophtalmie.

Gley (1911) avec Cléret a constaté que le sérum des Basedowiens n'agit nullement au point de vue expérimental comme l'extrait thyroïdien. Il détermine de l'accélération du cœur, des affaiblissements de la systole, une diminution de l'excitabilité des nerfs modérateurs du cœur, et après une élévation immédiate, un abaissement de la pression sanguine.

En outre, Gley, utilisant 7 corps thyroïdes, dont 5 provenaient de Basedowiens, a répété et confirmé les expériences de Schœnborn constatant que les effets cardiovasculaires des extraits de goître exophtalmique sont analogues à ceux des extraits de goître simple et nettement différents des effets que causent les extraits de thyroïde normale, par exemple au point de vue de l'excitabilité des modérateurs cardiaques.

Baruch (1912) en injectant dans le péritoine des animaux des bouillies de goître simple, a provoqué de la tachycardie, de l'amaigrissement, la chute des poils, de la diarrhée, quelquefois aussi de l'exophtalmie.

Mais les résultats expérimentaux les plus remarquables sont ceux qu'ont obtenu assez récemment (1911-1912) Klose, Lampé et Liesegang.

Les conditions dans lesquelles se sont placés ces auteurs et la méthode rigoureuse avec laquelle leurs expériences paraissent avoir été conduites expliquent peut-être leur réussite.

D'abord ils ont pensé que pour déterminer expérimentalement le syndrome basedowien, il était nécessaire de choisir des animaux susceptibles de présenter spontanément ce syndrome. Or, seuls les chiens et les chevaux de race pure sont dans ce cas. Ils ont donc opéré sur des fox-terriers de race pure. Puis ils se sont servi de suc de thyroïde basedowienne très frais, injecté dans la veine jugulaire externe à la dose de 1 cc. par kilogramme d'animal.

L'injection à la dose voulue a déterminé d'une façon régulière une hyperthermie aigue accentuée, une tachycardie extrême avec pouls irrégulier, de l'agitation, du tremblement généralisé, une respiration saccadée, une exophtalmie considérable, de la chute des poils, des troubles intestinaux, de l'albuminurie sans éléments figurés, de la glycosurie et un abaissement de la pression sanguine. Les symptômes s'effaçaient en cinq jours et l'animal maigrissait énormément. De nouvelles injections reproduisaient le même tableau, sans phénomènes anaphylactiques.

Des doses plus fortes provoquaient une symptomatologie plus grave, des doses légères un syndrome incomplet.

Les auteurs ont remarqué que le suc basedowien était fragile, perdant son action sous l'effet du froid, de la chaleur, des secousses, du vieillissement.

En outre, le suc de thyroïde normale ou de goître ordinaire injecté aux fox-terriers n'a jamais fait naître le tableau clinique basedowien.

Enfin, reprenant les expériences de Böhm ils ont constaté que l'injection intraveineuse des iodures alcalins avait à peu près les mêmes effets que celles de suc de goître exophtalmique.

La théorie pathogénique du Basedow qui met en jeu le corps thyroïde possède, on le voit, une histoire déjà longue et fort importante tant par la qualité que par la quantité des travaux qui lui ont été consacrés.

Mais dégageons maintenant de cette analyse historique et de tous les éléments de notre étude une vue synthétique des formes que peut revêtir la théorie thyroïdienne et entre lesquelles il faut essayer de choisir.

Il existe dans le goitre exophtalmique un trouble de fonctionnement de la thyroïde. Ce trouble ne peut comporter que trois modalités: hyper, hypo, ou dyscrinie.

a) **Théorie de l'hypothyroïdie.** — On peut éliminer d'emblée l'hypothyroïdie ou du moins ne pas la séparer de la dysthyroïdie, car l'hypothyroïdie pure n'est pas soutenable et n'a jamais été soutenue par personne.

Gley en 1895, il est vrai, et récemment encore en 1910 a fait remarquer que des animaux en état d'insuffisance thyroïdienne manifeste ou complètement privés de thyroïde pouvaient présenter certains symptômes basedowiens tels que l'exophtalmie, mais il n'a nullement voulu dire par là que le Basedow était un état d'hypo-fonctionnement. Quelques auteurs ont simplement pensé que dans une certaine mesure, et peut-être pour certains éléments de sa sécrétion, la thyroïde basedowienne était insuffisante, mais une glande qui fournit en excès l'un et en déficit l'autre de ses produits est en état de dyscrinie et non d'hypocrinie.

Donc, dans le Basedow il ne peut s'agir que d'hyper ou de dysthyroïdie.

b) **Théorie de l'hyperthyroïdie.** — L'hyperthyroïdie de Möbius est la théorie la plus simple; c'est elle qui a eu longtemps et qui a peut-être encore le plus de succès.

Son principal argument, celui qui la fit naître, est l'opposition symptomatique manifeste qui existe entre la ma-

ladie de Basedow, état d'hyperthyroïdisme, et le myxœdème, état d'insuffisance thyroïdienne typique.

Puis l'ingestion en quantités excessives de produits thyroïdiens chez les goîtreux ou même chez des individus normaux provoquant un basedowisme assez net, les expériences d'hyperthyroïdation artificielles ayant eu parfois les mêmes effets chez l'animal conduisent à ne voir dans le goître exophtalmique que le résultat d'une augmentation de la sécrétion thyroïdienne normale.

L'hyperplasie épithéliale que révèle l'examen histologique et son analogie avec l'hyperplasie compensatrice forment un troisième et solide argument en faveur de l'hyperthyroïdie.

Enfin dans l'ordre thérapeutique, on a fait valoir les résultats parfois heureux fournis par le sérum d'animal éthyroïdé et le succès du traitement chirurgical est très simplement expliqué quand on dit: le parenchyme thyroïdien sécrétant trop, il suffit d'en supprimer une portion convenable pour ramener la sécrétion à son taux normal. On explique même ainsi les échecs ou certains accidents secondaires de l'opération. Il n'est pas étonnant, en effet, que les symptômes persistent si la résection a été insuffisante et que le myxœdème puisse succéder à la maladie de Basedow si elle a été trop étendue.

Mais la théorie de l'hyperthyroïdie soulève d'importantes objections qui ne peuvent guère être opposées à la théorie de la dysthyroïdie. Aussi cette dernière prend-elle de plus en plus d'extension.

c) **Théorie de la dysthyroïdie.** — Ses partisans ont fait remarquer que l'opposition entre le syndrome myxœdémateux et le syndrome basedowien n'était pas aussi absolue qu'on le dit généralement. Il y a des observations cliniques indiscutables de cas dans lesquelles les deux syndromes se sont trouvés associés, il est impossible de les comprendre avec la théorie de l'hyperthyroïdie pure. Puis les résultats de l'hyperthyroïdation expérimentale fort démonstratifs à première vue ne le sont plus quand on les étudie avec attention. Il est peu d'auteurs ayant pratiqué de telles expériences, qui se vantent d'avoir obtenu un syn-

drome basedowien typique. En général, les deux symptômes ont pu être reproduits d'une façon d'ailleurs passagère, plus ou moins nette, mêlés à toute sorte de troubles qui n'ont rien du Basedow. Et chose curieuse, le goître exophtalmique s'est montré dans certaines expériences comparatives moins actif que le corps thyroïde normal, alors qu'il eut dû être plus efficace s'il avait réellement contenu plus de principes sécrétoires de même nature.

D'ailleurs les expériences plus récentes sont toutes en faveur de la dysthyroïdie et celles de Klose, Lampé et Liesegang, si elles peuvent être reproduites et confirmées, apparaîtront péremptoires.

Que prouve la structure de la thyroïdie basedowienne ? Qu'il y a hyperfonction glandulaire ? oui sans doute, mais non que le produit sécrété en excès soit normal.

Quant aux résultats thérapeutiques, on ne peut les interpréter que dans un sens : c'est que la thyroïde est malade, qu'elle intoxique l'organisme et que par une résection plus ou moins étendue de l'organe, on diminue ou on supprime cette intoxication. On a essayé d'aller plus avant dans l'étude du poison de la thyroïde basedowienne. Parmi les nombreuses opinions émises sur la nature de cette substance, nous rappellerons celles récentes de Rogers, et de Klose Lampé et Liesegang.

D'après Rogers, dont la conception rappelle une hypothèse émise en 1901 par Hallion, la substance glandulaire normale contient deux principes actifs, une nucléo-albumine et une globuline ou matière colloïde. Expérimentalement, Rogers aurait constaté que la nucléo-albumine excite le système sympathique tandis que la globuline a une action stimulante sur de nombreux organes, notamment les surrénales, le foie, le pancréas, le duodénum.

Dans le Basedow, l'épithélium bien qu'hypertrophié est incapable de remplir ses fonctions biochimiques, il produit une quantité excessive de nucléo-albumine et insuffisante de globuline. La nucléo-albumine excite le système sympathique qui à son tour réagit sur la glande thyroïde. Il en résulte un cercle vicieux. L'insuffisance de la globuline

amène un hypo-fonctionnement du foie, des surrénales, du pancréas.

Voici comment Klose, Lampé et Liesegang conçoivent le mécanisme de la dysthyroïdie: La thyroïde normale transforme les produits iodés venus de l'intestin en une thyréo-globuline différente de celle d'Oswald, substance utile jouant le rôle d'oxydant catalytique. Dans le Basedow, seule une petite partie de parenchyme normal peut fabriquer la thyréo-globuline; le parenchyme modifié transforme les produits iodés en une substance différente, *la basedowiodine* qui est neuro, cardio, et ovario-trope. La gravité de la maladie de Basedow est inversément proportionnelle à la quantité de tissu sain conservée. L'exérèse chirurgicale fait disparaitre une grande partie du parenchyme altéré producteur de la basedowiodine et favorise la multiplication de tissu sain producteur de la thyréoglobuline. Cette théorie explique assez bien aussi l'effet nocif chez le Basedowien des produits iodés.

L'hypothèse de Rogers ou celle de Klose ne correspondent sans doute exactement, ni l'une ni l'autre, à la réalité. Mais elles paraissent induites des faits aussi logiquement que possible, elles constituent des explications provisoires assez satisfaisantes et donnent à espérer que la méthode biochimique apportera bientôt une contribution décisive à la pathogénie de la maladie de Basedow.

II. **Théorie parathyroïdienne.** — Parmi les dérivés branchiaux, outre le corps thyroïde, deux autres organes ont été incriminés. De l'un, les parathyroïdes, nous n'avons à peu près rien à dire. Gley eut, à un moment donné, l'idée que le Basedow était une affection de tout l'appareil thyroïdien, débutant par les parathyroïdes. Moussu défendit l'origine parathyroïdienne du Basedow opposée à la nature thyroïdienne du myxœdème. Ces théories n'ont guère qu'un intérêt historique. Malgré la parenté embryologique de la thyroïde et de la parathyroïde, il semble qu'elles se soient assez fortement différenciées pour n'être pas fatalement associées dans leurs états pathologiques. Nous sommes, pour notre part, revenus à plusieurs

reprises sur cette question avec Jean Clunet, et à l'heure actuelle, aucun argument sérieux ne peut être présenté en faveur d'une théorie parathyroïdienne du goître exophtalmique.

III. **Théorie thymique.** — Il n'en est pas de même pour le thymus. Comme l'étude anatomo-pathologique faite au chapitre IV nous l'a montré, ces altérations sont si fréquentes dans le Basedow qu'il est devenu impossible de n'en pas tenir compte dans la pathogénie de cette affection. Mais nous sommes ici bien moins avancés que pour le corps thyroïde. Nous nous trouvons en présence d'hypothèses, d'observations et d'expériences contradictoires, desquelles il est extrêmement difficile d'extraire quelques idées un peu précises sur le rôle que joue le thymus.

Certains auteurs, tels Borchardt, ne voient dans l'hypertrophie thymique qu'un élément du « status lymphaticus » de Paltauf si fréquent dans les affections thyroïdiennes. Mais un gros thymus peut s'observer en dehors de toute hypertrophie ganglionnaire.

Pour von Hansemann, le développement du thymus serait secondaire à l'hyperplasie thyroïdienne et causée par les poisons venus de l'une ou l'autre glande à travers les lymphatiques.

Le thymus s'hyperplasie pour suppléer la thyroïde, pensent Gierke, Roessle, Gebele. Ce dernier appuie son opinion sur les expériences dans lesquelles il put, après greffes de thymus, enlever sans amener de tétanie, le corps thyroïde.

Hart a proposé une théorie d'après laquelle l'altération thymique serait le point de départ d'une intoxication à double effet. Elle causerait directement les troubles cardiaques et l'hyperplasie thyroïdienne. Celle-ci d'abord utile, destinée à détruire les poisons du thymus deviendrait, par son exagération même, nocive et complèterait ainsi le tableau du Basedow. Cette opinion adoptée en grande partie par Capelle et Bayer, a été modifiée ensuite par son auteur. Il est évident, en effet, qu'elle ne pourrait s'appliquer aux très nombreux cas de Basedow dans lesquels le thymus fait défaut.

Dans sa seconde manière de voir, Hart envisage l'hypertrophie thymique, le goître exophtalmique, et diverses autres affections, comme l'expression variable dans sa forme d'un même trouble constitutionnel.

Bircher a cru donner la preuve expérimentale de l'importance et peut-être même de la prédominance des altérations thymiques dans la pathogénie du Basedow. Il implanta chez 5 chiens, dans la cavité péritonéale, des fragments de thymus humains hypertrophiés, mais non basedowiens. Il obtint ainsi un syndrome de Basedow caractérisé par de l'agitation, de la tachycardie, de l'exophtalmie, un goître mou, de la glycosurie et une lymphocytose passagère. La tachycardie dura plus de trois mois. L'exophtalmie qui atteignit son maximum au bout de 20 jours disparut ensuite lentement. Le goître persista.

Ces expériences sont malheureusement contredites par celles de Gebele dont les résultats furent négatifs, alors cependant que le thymus transplanté était d'origine basedowienne.

Capelle et Bayer adoptant certaines des idées de l'école viennoise et s'appuyant sur les expériences d'ailleurs très controversées de Svehla estiment que le thymus excite à la fois le sympathique et la pneumogastrique, mais qu'il est surtout vagotrope. Aussi les syndromes de Basedow à prédominance sympathicotonique dépendent-ils surtout de l'altération thyroïdienne et les syndromes à prédominance vagotonique de l'altération thymique.

Klose, Lampé et Liesegang considèrent l'hypertrophie thymique comme un effet de l'insuffisance de la glande génitale interstitielle, celle-ci étant provoquée par la basedowiodine. Quant à la lymphocytose basedowienne, elle relèverait non du trouble thyroïdien, mais des altérations thymiques et génitales. D'après certaines observations, en effet, la lymphocytose semble disparaître plus vite après la thymectomie qu'après la thyroïdectomie. Et Klose, en injectant du suc thymique à une chienne châtrée, a provoqué une lymphocytose nette 64 %, au lieu de 32 % avant l'injection.

Cependant d'autres expériences permettent de penser que les modifications sanguines du Basedow dépendent en

partie de la thyroïde. Aussi a-t-on vu apparaître la lymphocytose à la suite d'injection ou d'ingestion d'extraits thyroïdiens. La lymphocytose augmentée par la pilocarpine, diminuée par l'atropine ou l'adrénaline est pour Capelle et Bayer un phénomène vagotonique, et par conséquent non exclusivement, mais surtout, soumis à l'action du thymus.

En somme nous n'avons pas encore de renseignements certains sur la signification de l'hypertrophie thymique dans la maladie de Basedow. Il est probable que le thymus intervient dans le mécanisme causal, sinon de l'affection elle-même, du moins de ses symptômes ou de ses accidents. Aussi n'est-il nullement négligeable. Mais on a peine à croire que son rôle ne soit pas un peu secondaire, étant donné que les lésions sont inconstantes.

En définitive: *le point capital dans la pathologie du goître exophtalmique, c'est le goître, c'est-à-dire le trouble thyroïdien*. Sans doute nous ne savons pas encore exactement ce qu'est ce trouble, ni ce qui le provoque, ni comment il agit. Mais nous serrons le problème de plus en plus près et nous avons dès maintenant les moyens de prévoir la forme des solutions qu'il recevra. Il ne nous paraît nullement utile, en attendant ce moment, de revenir par un détour — comme le font certains auteurs modernes, Oppenheim (1908), Wiener (1909), Oswald (1912), Falta (1913), Chvostek (1914), Rautmann (1914) — à une sorte de théorie nerveuse, qui en englobant la théorie thyroïdienne, la relègue au second rang. Pour ces auteurs la cause première du Basedow est une altération des centres nerveux qui cause le trouble thyroïdien en même temps que celui de plusieurs ou de toutes les autres glandes endocrines.

Comme nous le disions au début de ce chapitre, il ne faut pas mêler les diverses parties du mécanisme et en confondre l'importance. Le rouage thyroïdien nous paraît sûr. Tenons-nous y et connaissons-le à fond avant d'en examiner d'autres qui ne sont très probablement qu'accessoires.

Conception personnelle. — Pour nous résumer, voici comment nous nous représentons la pathogénie du Basedow (1).

La maladie débute vraisemblablement par une thyroïdite ou une strumite qui souvent passe inaperçue. Le processus inflammatoire, dont les amas lymphoïdes thyroïdiens, l'hypertrophie thymique et ganglionnaire sont peut-être des vestiges, a provoqué dans la glande le développement d'une hyperplasie anatomique et fonctionnelle d'un type spécial. Il ne s'agit pas là d'une glande en état d'hyperfonction simple, car si la structure basedowienne ressemble à l'hyperplasie compensatrice, elle s'en différencie par des formations tout à fait particulières, telles que les amas lymphoïdes et les îlots éosinophiles. Cette dyshyperplasie donne lieu à une sécrétion adultérée qui intoxique électivement divers organes ou éléments nerveux, de manière à réaliser le syndrome connu.

Cette conception s'applique à la fois au Basedow type et au Goître basedowifié, mais dans ce second cas la lésion demeure plus longtemps cantonnée à certaines parties restées vivaces de la tumeur.

Et dans certains cas l'hyperplasie est capable d'évoluer jusqu'à l'adénome végétant et même jusqu'au cancer, de même qu'elle peut être assez légère pour demeurer imperceptible histologiquement — du moins sur un certain nombre de fragments examinés — alors qu'elle cause les phénomènes cliniques des Formes frustes.

La maladie au début peut guérir, rarement d'ailleurs, soit spontanément, soit sous le simple effet de médicaments internes, lorsque le processus inflammatoire est encore en évolution. Mais quand ce dernier a fait place au processus hyperplasique, il ne faut plus attendre de guérison que d'une intervention thyroïdienne ou thymo-thyroïdienne.

(1) Nous reproduisons ici les idées que nous avons soutenues récemment avec Jean Clunet.

CHAPITRE VIII

COMMENT ON EST AMENÉ PAR L'ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE, A CONCEVOIR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW

Ce rapport, destiné essentiellement à résumer nos connaissances actuelles sur les altérations thyroïdiennes dans la maladie de Basedow, paraîtra peut-être avoir dépassé les limites de son sujet. Nous espérons cependant qu'on nous excusera d'avoir traité la question dans son sens le plus large et le plus compréhensif.

Nous sommes certes de ceux qui considèrent le fait anatomique comme doué en lui-même d'un intérêt propre et puissant. Il a, parmi les acquisitions progressives de notre science, la forme particulière de celles que le temps ne risque pas de modifier ou d'amoindrir. Mais il est permis, en outre, de l'interpréter, et pour le faire concourir à l'avancement général de la question à laquelle il se rapporte, de juger dans quelle mesure il ruine ou consolide les théories pathogéniques et les méthodes thérapeutiques contemporaines. Cela nous paraît même indispensable si l'on veut conserver aux choses de la médecine leur signification particulière qui est de contenir des applications plus ou moins directement pratiques.

Quel enseignement donc pouvons-nous tirer, au point de vue thérapeutique, de la forme sous laquelle se montrent à nous aujourd'hui les troubles organiques de la maladie de Basedow ?

D'une façon générale on peut dire que seuls les traitements dirigés contre la cause principale, sinon absolument unique, de ces troubles, c'est-à-dire contre les altérations thyroïdiennes, semblent devoir être efficaces. D'ailleurs, l'expérience clinique confirme de plus en plus l'exac-

titude de cette proposition. Ces traitements comprennent quelques rares médications, les méthodes hémato-sérothérapiques, les méthodes opératoires, la radiothérapie.

Traitements médicamenteux. — Parmi les innombrables médicaments qui ont été employés contre la maladie de Basedow, deux seulement paraissent devoir être retenus : le salicylate de soude préconisé en 1895 par Chibret et le sulfate de quinine employé pour la première fois par Lancereaux et Paulesco. Ce sont des agents anti-infectieux et comme tels, capables d'agir au début, c'est-à-dire dans une période où la maladie de Basedow n'a pas complètement cessé d'être encore une thyroïdite. Le sulfate de quinine aurait peut-être, en outre, la propriété de produire une certaine vaso-constriction au niveau du goître. L'un et l'autre ont à leur actif des résultats heureux.

Hémato-sérothérapie. L'hémato-sérothérapie comporte deux méthodes distinctes :

La *chymothérapie antithyroïdienne*, suivant le nom que lui a donné Sainton et la *sérothérapie thyrotoxique*.

La *chymothérapie* imaginée par Ballet et Enriquez en 1895 est basée sur l'hypothèse suivante : « Il se formerait dans l'organisme une substance toxique que neutraliserait la sécrétion thyroïdienne physiologique... Dans le cas d'hyperthyroïdisation, il y aurait accumulation de sécrétion thyroïdienne neutralisante ; par suite il y aurait insuffisance relative de substance toxique à neutraliser. Dans ces conditions ne remédierait-on pas aux effets fâcheux de l'hyperthyroïdisation en ajoutant à l'organisme, par injection, une quantité plus ou moins grande de cette substance toxique neutralisable ? » (Ballet et Enriquez.)

Les éléments de physiologie thyroïdienne normale ou pathologique qui entrent dans cette hypothèse et qui ont été le point de départ de la chymothérapie sont très probablement inexacts. Néanmoins, la méthode s'est montrée assez souvent efficace contre certains symptômes de la maladie de Basedow.

Elle a été réalisée pratiquement sous des formes assez diverses. Au début, Ballet et Enriquez injectaient du sé-

rum de chien éthyroïdé. Hertoghe a employé le sérum de taureau éthyroïdé; Möbius celui du mouton; Hallion et Carrion le sang de cheval pareillement privé de son corps thyroïde, c'est l'hémato-éthyroïdine, le plus souvent en France utilisée en ingestion. Le sang semble préférable au sérum. Lanz obtient les mêmes effets avec le lait de chèvres thyroïdectomisées.

Malgré les observations intéressantes et les statistiques favorables présentées par Sainton au Congrès de Médecine de 1907, nous pensons que la chymothérapie n'est qu'un traitement palliatif, utile parfois à ce titre, mais incapable de guérir au vrai sens du mot, une maladie de Basedow nettement confirmée.

La *sérothérapie thyrotoxique* a un principe tout différent. Elle cherche à atteindre le parenchyme thyroïdien, à annihiler son fonctionnement et même à détruire une partie de ses éléments sécréteurs à l'aide des anticorps qui se forment dans le sérum d'un animal soumis à des injections répétées de corps thyroïde. C'est, en somme, une application particulière de la méthode générale des sérums cytotoxiques. Après une période durant laquelle les thyrotoxines furent l'objet de recherches purement expérimentales (Gontscharukow, 1902, Mankowsky, 1902, Hallion et Lévy, etc...), elles furent introduites dans la thérapeutique du Basedow en 1905 par Rogers et Beebe.

Ces auteurs isolent les substances actives de thyroïdes humaines normales ou basedowiennes et les injectent dans le péritoine de lapin ou de mouton, tous les cinq ou six jours pendant six semaines. Le sérum de ces animaux qui ne serait dans ces conditions chargé d'anticorps capables d'inhiber et de détruire l'épithélium thyroïdien, est alors injecté, pendant quelques mois, à la dose de 1 centimètre cube toutes les semaines ou plus fréquemment si la gravité du cas l'exige.

Quand la dose employée a été trop forte, on observe parfois des accidents tels que: cyanose, dyspnée, vomissements, diarrhée. Néanmoins, la sérothérapie thyrotoxique semble avoir eu un bon nombre de succès entre les mains de Rogers et de Beebe.

Parmi les auteurs américains qui l'ont expérimentée, les uns portent sur elles un jugement favorable alors qu'elle a complétement déçu les autres.

En France, Jean Lépine traitant une Basedowienne avec un sérum thyrotoxique de chèvre avait vu se produire des phénomènes inquiétants, du moins une telle exagération des symptômes, qu'il avait dû suspendre la médication. Et cette tentative ne semble pas avoir été renouvelée.

A Berne, Th. Kocher a pu parfois améliorer certains de ses malades avec cette sérothérapie.

En somme, si la méthode est rationnelle théoriquement — et surtout à la condition que les antitoxines soient préparées avec des thyroïdes basedowiennes — elle semble d'application difficile et les faits qui la concernent ne donnent pas encore le moyen de la juger d'une façon définitive.

Méthodes opératoires. — La chirurgie du goître exophtalmique, après des débuts difficiles, a conquis — du moins à l'étranger — une des places les plus importantes et les plus méritées dans la thérapeutique de la maladie de Basedow.

Si à l'origine elle fut très meurtrière, cela tient sans doute à la nature de ce goître, à la fragilité, aux réactions très graves qui présentent les Basedowiens et qui différencient complètement les opérations thyroïdiennes dans cette affection des strumectomies banales.

Il fallut un long temps et l'expérience parfois chèrement acquise des chirurgiens allemands et américains, pour que furent déterminées les conditions les plus favorables à l'opération, ainsi que les règles de la technique opératoire.

En France, malgré le succès de la première thyroïdectomie pratiquée en 1880 par Tillaux, une série d'échecs fit abandonner cette chirurgie ou amena du moins à séparer nettement, au point de vue chirurgical, les goîtres du Basedow proprement dits et les goitres basedowifiés; les seconds, seuls, relevant du traitement opératoire.

D'ailleurs chez nous les idées pathogéniques courantes au sujet du Basedow, en faisant un syndrome de cause variable, le plus souvent une névrose bulbo-protubé-

rantielle ou sympathique, n'étaient pas favorables aux interventions thyroïdiennes.

A l'étranger, au contraire, les idées de Möbius avaient eu plus de succès qu'en France celles de Gauthier (de Charolles). Aussi Rehn, en 1900, pouvait-il publier une importante statistique de 177 opérations thyroïdiennes dans le Basedow bientôt suivie par les statistiques personnelles de Riedel, Krönlein, Garrè, Mikulicz, Kümmell, Mayo, Kocher, etc..., ainsi que celle toute récente de Starck.

D'excellents travaux comme le rapport de Lenormant au Congrès français de Chirurgie de 1910, la thèse de Bodolec (1909) et d'Alamartine (1910) ont, dans ces dernières années, déterminé les chirurgiens français à reprendre une voie qu'ils avaient délaissée tout en profitant des enseignements fournis par les travaux étrangers.

Ces enseignements, dont nous n'avons pas à donner le détail, comportent quelques points essentiels intéressants pour nous.

Les Basedowiens ne doivent pas être opérés dans une période très avancée de la maladie, à un moment où ils présentent des insuffisances organiques et particulièrement cardiaque qui les rendent incapables de supporter le moindre choc opératoire.

Les malades doivent être soigneusement préparés à l'opération aussi bien au point de vue psychique qu'au point de vue organique.

L'intoxication de l'anesthésie générale doit être réduite au strict minimum et l'anesthésie locale doit être préférée et toujours seule employée dans les cas graves.

Les thyroïdectomies subtotales massives de Riedel sont de plus en plus abandonnées comme dangereuses.

La méthode de Kocher est la plus sûre. C'est celle des opérations mixtes, graduées, progressives, des ligatures artérielles combinées aux excisions partielles.

Les ligatures artérielles sont l'intervention de choix dans les formes très vasculaires comme opérations préliminaires à la thyroïdectomie; dans les formes hypertoxiques à marche rapide où les excisions pratiquées d'emblée seraient trop graves; comme opération complémentaire

après les excisions si la portion non enlevée du corps thyroïde reste toujours hypervasculaire. Au besoin, le résultat des ligatures sera complété plus tard par une excision partielle. Dans les formes moyennes et légères l'opération de choix est l'hémythyroïdectomie d'emblée. On y joindra la ligature de l'artère thyroïdienne supérieure du côté opposé si le résultat de la première opération n'est pas suffisant. (Alamartine).

Quels sont les résultats fournis par le traitement chirurgical?

Alamartine en réunissant diverses statistiques sérieuses et détaillées en a extrait quelques renseignements fort importants. Voici les chiffres les plus instructifs. Mortalité opératoire: 7,7 %. Sur des malades observés pendant 3 ans après l'opération: guérisons complètes: 70,8 pour cent; améliorations notables: 22 %; insuccès: 6,6 %.

Pour être juste, il faut ajouter que d'après les statistiques, les résultats paraissent s'améliorer encore d'année en année d'une façon générale mais surtout pour un chirurgien donné, c'est-à-dire à mesure que son expérience s'accroît.

Parmi les causes de morts opératoires, ou d'accidents graves suivant immédiatement l'opération, il en est deux qui ont attiré particulièrement l'attention, ce sont les phénomènes d'intoxication thyroïdienne aiguë et les troubles mal définis qui dépendent de l'hypertrophie thymique.

Pour certains auteurs les deux catégories d'accidents ne sont pas d'ailleurs de nature différente dans la majorité des cas et le thymus est la cause la plus fréquente du thyroïdisme postopératoire.

C'est cette raison et aussi, pour d'autres chirurgiens, la conception d'une pathogénie thymique de la maladie de Basedow qui ont fait entrer, ou plutôt, tendent à faire entrer dans le traitement opératoire du goître exophtalmique une intervention double portant à la fois sur le corps thyroïde et sur le thymus.

Parfois même la thymectomie a été pratiquée isolément: 5 fois contre 9 thymectomies combinées à la thyroïdectomie d'après un relevé récent de Lenormant.

L'opération combinée que M. Haberer a faite dans 8 cas de la maladie de Basedow typique qu'il a rapportés tout récemment au dernier Congrès allemand de chirurgie 1911, lui a paru excellente. Les malades qui l'ont subie n'ont jamais présenté à la suite ces troubles graves, dyspnée, accélération, arythmie du pouls, agitation, qui sont imputées à l'intoxication thyroïdienne et que ce chirurgien a toujours observés après la thyroïdectomie basedowienne pure.

Cependant Röpke a perdu une malade qui à la suite d'une thymectomie, partielle il est vrai, fut atteinte de ces accidents sous leur forme la plus sévère. C'est d'ailleurs jusqu'ici le seul cas de mort causée par la thymectomie.

La thymectomie pure a donné des améliorations rapides et nettes, mais qui sont trop récentes pour être regardées comme sûrement définitives.

Au total comment peut-on juger impartialement le traitement chirurgical ?

Dans une maladie que représente essentiellement le fonctionnement excessif et défectueux du parenchyme thyroïdien, la réduction de ce parenchyme par atrophie ischémique ou par exérèse, dans les limites convenables est extrêmement rationnelle.

La méthode mixte et graduée de Kocher nous parait donc dans ses principes excellente, car elle vise à obtenir la réduction thyroïdienne nécessaire et suffisante en faisant courir au malade le moins possible de ces risques terribles que sont les accidents de thyroïdisme aigu. Mais il ne semble pas qu'elle soit capable de les lui éviter toujours et surtout dans le cas où l'hyperplasie thyroïdienne a une évolution rapide ce qu'il n'est pas toujours facile de reconnaitre cliniquement. Puis sa sécurité relative n'est due qu'à sa lenteur et à la répétition des actes opératoires, non seulement ennuyeux et pénibles, mais inquiétants par eux-mêmes chez un basedowien.

Aussi pensons-nous que la méthode chirurgicale devra peu à peu céder le pas aux thérapeutiques non sanglantes comme la Radiothérapie — dont nous allons dire quelques mots pour terminer — méthode qui a les avantages de

la destruction chirurgicale sans en présenter les inconvénients.

Radiothérapie. — On sait que les rayons X, quand ils sont employés avec une intensité suffisante agissent sur les tissus de l'organisme suivant un processus qui débute par une inhibition, continue par des altérations et aboutit à la nécrose cellulaire. Bergonié et Tribondeau ont montré en outre que cette action est d'autant plus marquée qu'elle s'exerce sur des cellules,

1° dont l'activité reproductrice est plus grande;

2° dont le devenir karyokinétique est plus long;

3° dont la morphologie et les fonctions sont moins définitivement fixées.

Clunet, étudiant l'action générale des rayons X sur les tissus, a montré:

1° qu'avec des doses massives, tant qu'il n'y a pas de phénomènes d'infection secondaire surajoutés, il ne s'agit pas de nécrose à proprement parler, mais bien de maturation cellulaire accélérée et comprenant la totalité des cellules reproductrice d'un tissu, si bien que ces cellules tombent toutes en sénescence avant d'avoir pu se reproduire;

2° que contrairement à ce que l'on avait d'abord pensé, l'action des rayons X, avant d'être inhibitrice et destructive, est stimulante pour les éléments histologiques; si bien que des doses faibles, loin d'atrophier un tissu en hyperplasie, augmentent l'activité sécrétrice et la reproduction de ses cellules;

3° que même avec des doses massives, pendant la période (toujours considérable pour les éléments épithéliaux, 10 à 15 jours) qui sépare l'application de ses résultats définitifs, il y a toujours au début une phase d'excitation cellulaire avec augmentation de volume des cellules, et exagération de leur activité secrétoire.

Ces considérations d'ordre général permettent de comprendre la valeur particulière de la radiothérapie dans le goître exophtalmique. On a pu constater expérimentalement l'effet des irradiations fortes sur la plupart des glandes de l'organisme et particulièrement sur les glandes

superficielles. Les rayons X stérilisent les testicules, suppriment la fonction glycogénique du foie, en amènent la dégénérescence granulo-graisseuse et l'atrophie. Ils diminuent la fonction ovarienne au point de provoquer l'aménorrhée et détruisent le parenchyme glandulaire de la mamelle dont la sécrétion n'apparait plus après la gestation.

En ce qui regarde le corps thyroïde, Mario Redealli, Zimmern et Battez ont vu apparaître chez le lapin, sous l'action des irradiations thyroïdiennes, les phénomènes caractéristiques d'une insuffisance glandulaire que l'analyse microscopique a permis de confirmer. Et dans une observation d'Acchioté la radiothérapie pour hypertrichose du cou et du menton causa des troubles myxœdémateux.

L'atrophie du thymus avec sclérose a été constatée par Bordet et Aubertin; avec formation d'un tissu lymphomyéloïde anormal par Regaud et Crémieu.

L'état d'hyperplasie épithélial qui est le propre de la thyroïde et du thymus dans le Basedow les rend plus modifiables encore par les rayons de Röntgen, suivant les lois formulées par Bergonié et Tribondeau.

La radiothérapie basedowienne remonte à Williams (1902) et à Pusey (1903). Nous n'entreprendrons pas d'énumérer tous les auteurs qui ont fait connaître les résultats que ce mode de traitement leur a donné. Ils commencent à être fort nombreux. Citons parmi les travaux les plus importants ou les plus récents ceux de Beck, Pfahler, Holland, Schwartz, Pierre Marie Clunet et Raulot-Lapointe, Crouzon et Follet, Ledoux-Lebard, Maingot, Péan.

D'une façon générale, la radiothérapie s'est montrée efficace sinon toujours à guérir, du moins à améliorer considérablement les malades. La rétrocession des symptômes se fait en général de la façon suivante: disparition des phénomènes nerveux, transformation de l'état général, retour à la normale, ou à peu près, de la fréquence cardiaque, enfin diminution du goître et de l'exophtalmie (Ledoux-Lebard).

Il y a eu des échecs. Kraus en a compté 3 sur 4 cas, Dohan, 4 sur 13 cas; Rave, dans sa statistique étendue

indique 14 % de résultats nuls. Il y a eu des accidents, très rarement d'ailleurs. Les plus immédiats et passagers étaient dus à une poussée de thyroïdisme; d'autres qu'on ne peut qualifier d'heureux certes, prouvent du moins l'action puissante qu'exercent les rayons X sur le corps thyroïde, nous voulons parler du myxœdème consécutif au traitement et dont Holland a cité un cas de Bruce.

Mais quelle méthode a pu donner d'emblée toute sa mesure? Il n'y a pas si longtemps qu'on sait manier les rayons X et en doser l'emploi. On comprend qu'il ait été et qu'il soit assez difficile d'aller juste assez loin dans l'action destructive pour guérir la lésion sans dépasser le but. Mais il apparait clairement que cela est une simple affaire d'expérience touchant la technique en général et les variations individuelles qu'elle doit comporter.

Les règles de cette technique diffèrent un peu suivant les auteurs.

La plupart des radiologues viennois et allemands emploient par doses de 3 H. en moyenne des rayons de 8 Benoist, traversant des filtres minces et continuent les séances de deux semaines en deux semaines aussi longtemps que de besoin.

Bergonié filtre à travers 3 à 5/10 d'aluminium et applique 4 à 5 H. par séance en espaçant celles-ci de 4 à 7 semaines.

Pierre Marie Clunet et Raulot-Lapointe préfèrent les rayons durs, ultra pénétrants, filtrés à travers 5 m/m d'aluminium appliqués à la dose de 5 H. pendant une séance de 10 à 20 minutes répétée toutes les semaines ou toutes les deux semaines.

Ledoux-Lebard pense qu'on pourrait éviter ou atténuer la phase d'aggravation symptomatique qu'on observe souvent au début de radiothérapie avec la technique précédente en donnant d'abord des doses faibles (3 à 5 H., rayons 8 à 9 filtrés à travers 1 m/m d'aluminium) pour, après avoir irradié ainsi au moins deux fois toutes les régions utiles, adopter la technique des doses massives filtrées à travers 5 m/m d'aluminium.

Mais comme l'ont montré Clunet et Raulot-Lapointe, l'irradiation localisée au corps thyroïde ne suffit pas, il est

indispensable en outre de faire porter l'action des rayons sur la région médiane. On irradie ainsi en 3 séances consécutives l'une et l'autre région latérale du cou, c'est-à-dire le lobe thyroïdien latéral et la chaîne ganglionnaire cervicale, puis la région rétrosternale, comprenant l'isthme thyroïdien en haut, les ganglions médiastinaux en bas.

Ainsi la radiothérapie nous parait destinée à conquérir une place de plus en plus large dans le traitement du goître exophtalmique, parce que son action inhibitrice et atrophiante est capable de juguler la dyshyperplasie thyroïdienne et thymique dans des conditions de régularité progressive et de sécurité que ne présente aucune autre méthode.



La dyshyperplasie thyroïdienne et accessoirement thymique disons-nous; c'est sur un bref retour vers ce substratum anatomo-pathogénique de la maladie de Basedow que nous voudrions terminer.

Parmi toutes les obscurités qui sont encore dans ce domaine de la pathologie, peu à peu et péniblement, mais avec une netteté de plus en plus grande, quelques notions se sont fait jour. Nous avons travaillé de notre mieux à les mettre en pleine lumière.

S'il est vain d'élever à la hauteur de principes intangibles des hypothèses sans fondement, si les remaniements hâtifs et arbitraires des formes morbides isolées par nos devanciers ne sont pas de bonnes besognes, par contre il nous semble qu'on ne saurait trop faire pour donner toute leur portée aux faits bien et dûment acquis. Nous ne progressons qu'en éliminant des erreurs et en installant solidement les vérités qui doivent être l'assise des constructions futures. La vérité, en ce qui regarde la maladie de Basedow, c'est qu'elle est une maladie de la glande thyroïde et accessoirement de quelque autre glande telle que le thymus, dérivée de l'appareil branchial. Et l'erreur c'est de continuer à la ranger — ainsi qu'on le fait encore dans certains traités classiques, français surtout — parmi les affections du système nerveux.

Sans doute elle comporte parmi ses manifestations cliniques des troubles d'ordre nerveux, sympathiques surtout. Mais il en est de même pour cette autre entité morbide, d'origine surrénalienne qu'est la maladie d'Addison. Elle aussi, s'accompagne de manifestations nerveuses sympathiques, et cependant personne ne lui conteste sa véritable place dans le cadre des affections des glandes endocrines !

A ce même groupe doit appartenir désormais la maladie de Basedow, maladie thyroïdienne ou thyro-thymique.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

La rédaction de ce rapport nous a amené à lire un grand nombre de travaux. Le plus souvent, nous nous sommes reportés aux sources même. Cependant, vu le nombre d'ouvrages à consulter et pressé par le temps, il est quelques publications dont nous n'avons pris connaissance qu'indirectement et que nous ne citons que de seconde main. Aussi, quoique nous ayons fait de notre mieux pour donner des indications bibliographiques complètes et exactes, c'est-à-dire pour mettre le lecteur en mesure de retrouver dans la littérature médicale tous les travaux quels qu'ils soient dont nous avons parlé, nous excusons-nous, si par mégarde, quelques erreurs ont été commises dans cet index.

ABADIE (Ch.) — Traitement chirurgical du goitre exophtalmique (sympathitectomie). (*XIVe Congrès de l'Association française de Chirurgie*, 1906)

— Nature et traitement du goitre exophtalmique. (*Gaz. des Hôp.* 1897, n° 77).

— Traitement chirurgical du goitre exophtalmique. (*La France Médicale* 1898, n° 2).

— Résection du sympathique cervical comme traitement du goitre exophtalmique (*C. R. Soc. Biol.* 1889).

ABRAHAMS (R.). — Exophtalmic goiter of syphilitic origin. (*Philadelphia Medical Journal*, 1901, VII, 9 février, p. 302-303).

ALAMARTINE. — Le goitre exophtalmique et son traitement chirurgical. (*Thèse de Lyon*, 1910).

— Les lésions thyroïdiennes de la maladie de Basedow primitive et du goitre basedowifiant. (*Lyon chirurgical*, 1er août 1910).

— Effets de la ligature des artères du corps thyroïde sur la structure de cette glande. (*Soc. de Biologie*, 1911, p. 614).

— Le traitement chirurgical de la maladie de Basedow. (*Gaz. des Hôpit.*, 1911, p. 2118).

ALQUIER (L.) — Trente cas de Basedowisme fruste ou névrose vaso-motrice, (*Rev. Neurologique*, n° 12, 30 juin 1913).

— Basedowisme ou névrose vaso-motrice, (*Rev. Neurolog.* n° 6, 30 mars 1914).

AOYAGI (E.) — Studien über die Veränderungen des sympatischen Nervensystems, insbesondere der Neurofibrillen bei Morbus Basedowii (*Deutsch. Zeitsch. f. Nervenheilk.* Bd. 42, H 1-2, p. 177).

ARAN. — Nature et traitement de l'affection connue sous le nom de goitre exophtalmique. (*Bullet. Acad. Médec.* t. XXVI, nov. 1860, 13-121).

ASCHNER (B.) — Ueber Herzneurosen ünd Basedowoïd ünd ihr verschiedenes Verhalten gegenüber der Fonktionsprüfüng mit Adrenalin, *Zeitschrift. f. klinik. Mediz.* , Bd. 70, 1910, Hf^t 5-6, p. 458).

ASKANAZY. — Pathologische anatomische Beiträge zur Kenntniss des Morbus Basedowii. (*Deut. Arch. z. klin. Med.* Bd. 61, 1898).

AUBERTIN (Ch.) et BORDET (E.) — Action des Rayons X sur le Thymus. (*Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, 1909, page 331-333).

AZAM (J.) — Syndrome d'insuffisance hypophysaire au cours des maladies toxi-infectieuses. (*Thèse de Paris*, 1907).

BALINT. — Einige Fragen der Entstehung, Symptom und internisten Behandlung der Basedow Krankheit. (*Orvosi Hetilap*. 56, 1912-355).

BALLET (G.) et ENRIQUEZ (E.) — Des effets de l'hyperthyroïdisation expérimentale. (*Cong. des Méd. Alién. et Neur. de Fr. et des pays de lang. franç.* 6e session, Bordeaux 1895, T. II, p. 98).

BARKAN (H.) — On the simultaneous occurence and interrelation of Basedow's disease and tabes. (*Boston Med. and Surg. Journal*, 18 juin 1914, t. CLXX, n° 25, p. 937-943).

BARUCH. — Zur experiment. Erzeugung der Morbus Basedowii (*Zentralbl. f. Chir.* n° 10, 1912, p. 316).

BAUM (H.) — Die experiment. Erzeugung der Basedow'schen Krankheit. (*Beit z. klin. Chir.* t. 88, 1914, p. 647-651).

BAYER (R.) — Zur Histologie der Basedowthymus (*Beit. z. klin. Chir.* LXXXII, 1912-2).

BECK. — Partial thyroïdectomy combined with Rœntgen treatment in Basedow's disease. (*Post graduate 25 Anniversary Volume*, 1908).

— Ueber die Kombination von Exzision und Rœntgentherapie bei Morbus Basedowii. (*Berl. klin. Wochen.* 20, 1905, p. 593).

BEEBE. — A serum having therapeutic value in the treatment of exophtalmic goiter. (*The. Journ. of the Am. Medic. Assoc.* XLVII, p. 660, 1er septembre 1906).

BECLÈRE. — Un nouveau cas de myxœdème guéri par l'alimentation thyroïdienne; le thyroïdisme et ses rapports avec la maladie de Basedow et avec l'hystérie. (*Bulletin de la Soc. Médic. des Hôpitaux*, 12 oct. 1894).

BENEDIKT. — Ueber die Basedowsche Krankheit (*Aerztliche Zeitschr. f. prakt. Heilk.* 1864, n° 14).

BERARD. — Corps thyroïde (*in* Nouveau Traité de chir., LE DENTU ET DELBET, fascic. XX, 1908).

BERNHARDT (M.). — Zur Pathologie der Basedow'schen Krankheit. — Basedow'sche Krankheit und Halsrippen. — Basedow'sche Krankheit bei Eheleuten. (*Berliner klinische Wochenschrift*, XLIII, 1906, n° 27, 2 juillet, p. 905).

BERGONIÉ et TRIBONDEAU. — Nombreuses publications touchant l'action des rayons X sur les glandes génitales (*C. R. Soc. Biologie*, 1904-1905-1907).

BERGONIÉ et SPEDER. — Contribution à la radiothérapie du goître exophtalmique (*IIIe Congrès internat. de Physiothérapie*, Paris, 1910).

BERNARD LÉON et CAWADIAS. — Le cœur des goîtreux. (*Presse Médicale*, 13 novembre 1907, p. 737).

BERTOYE. — Etude clinique sur la fièvre du goître exophtalmique et comparativement sur les fièvres spéciales à quelques autres névroses. (*Thèse de Lyon*, 1888).

BIALY (R. von). — Ueber Morbus Basedowii mit Thymuspersistenz. (*Thèse de Greifswald*, 1911).

BIEDL (A.) — Innere Sekretion. (Urban et Schwartzenberg, *edit.* Berlin u. Wien 1913).

BIRCHER. — Zur experimentellen Erzeugung des Morbus Basedowii. (*Zentralblatt f. Chir.* XXXIX, 1912-5, p. 138-140).

BLAUEL, MÜLLER et SCHLAYER. — Ueber das Verhalten des Herzens bei Struma. (*Beit z. klin Chirurg.* LXII, 1909, p. 119).

BLOODGOOD, (JOSEPH C.) — Adenoma of the thyroïd gland. A clinical and pathological study. (*Surgery, Gynecol and Obstetrics*, Vol : II, 1906, p. 121).

BODOLEC (E.) — Traitement du goître exophtalmique par la thyroïdectomie. (*Thèse Paris*, 1909).

BOIT (H.) – Ueber die Komplikation des Morbus Basedowii mit Status lymphaticus. (*Frankf. Zeitsch. f. Path.* I, 1907, p. 187).

BONNET (L. M.) — Thymus et mort subite. (*Province médicale*, 9, 16, et 23 sept. 1899).

BORCHARDT. — Ueber das Blutbild bei Erkrankung der Drüsen mit innerer Sekretion und seine Beziehung zum Status thymicolymphaticus. (*Deut. Archiv. f. klin. Mediz.* Bd. 106, 1912, p. 182).

BRIAN. — Recherches anatomiques et physiologiques sur l'innervation du corps thyroïde. (*Thèse de Lyon*, 1897).

BRISSAUD. — Corps thyroïde et maladie de Basedow. *Rapport au Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française.* Sixième session. Bordeaux. 1-7 Août 1895).

BRÖKING und P. TRENDELENBURG. — Adrenalinnachweis und Adrenalingehalt des menschlichen Blutes (*Deut. Archiv f. klin. Mediz.* 103, 1911, p. 168).

BÜHLER. — Ueber Lymphocytose bei Basedowschen Krankheit und bei Basedowoïd. (*Munch. mediz. Woch.* n° 19, 1910).

CAPELLE. — Ueber die Beziehungen des Thymus zum Morbus Basedowii. (*Beiträge z. klin. Chir.* LVIII, 1908, p. 353).

— Ein neues Beitrag zur Basedow Thymus. *Munch. med. Wocheuschr.* 1er Sept. 1908).

CAPELLE et BAYER. — Thymectomie bei Morbus Basedowii. Ein Beitrag für die Beziehungen des Thymus zur Basedow'schen Krankheit. *Beiträge z. klin. Chirurg.* LXXII, 1911, p. 214).

— Thymus und Schilddrüse in ihren wechselseitigen Beziehungen zum Morbus Basedowii (*Beiträge z. klin. Chir.* LXXXVI, 1913, 2-3).

CARO (L. — Blutbefunde bei Morbus Basedowii und Thyreoidismus. *Berlin. klin. Wochen.* 1908, n° 39, p. 1755).

CARREL-BILLARD. — Le goitre cancéreux. (*Thèse Lyon*, 1900).

CHARCOT. — Mém. sur une affect. caractérisée par des palpitations du cœur et des artères, la tuméfaction du cou et une double exophtalmie. (*Gaz. Médic. de Paris*, 1856, p. 583-599. — *C. R. Soc. Biologie*, 1857).

CODD (J. A.) — Graves's disease with hypertrophied thymus. (*Birmingham and Midland counties branch of the British medical Association*, 29 nov. 1895) in *the British Medical Journal*, 1896, t. I, 4 janvier, p. 19).

CHEADLE (W.) — Exophtalmic goiter. Additionnal cases. (*St-George's Hospital Reports*, IX, 1878, p. 79).

CHVOSTEK. — Zur Pathogenese des Morbus Basedowii. (*Wien. klin. Wochen.*, 12 février 1914, p. 141-147).

CIUFFINI — Ulteriore contributo alla ematologia del morbo di Basedow. (*Il Policlinico*, juillet 1909, p. 290 et 364).

CLERET (M.) — Etude sur la pathogénie du goitre exophtalmique. *Thèse Paris*, 1911).

CLUNET (J.) — Accidents cardiaques au cours d'un cancer thyroïdien basedowifié. (Réactions parathyroïdienne, hypophysaire et surrénnale). (*Arch. des malad. du cœur*, 1908, p. 232).

COISSARD. — Infection éberthienne et glande thyroïde. (*Thèse de Lyon*, 1902).

CRISPINO (M.) — La tiroide nella infezione ed intossicazione sperimentalei, (*Giornale della Associazione Napoletana di medici e naturalisti*, Napol. 1912, XII, 186-231 ; 1 pl.)

CROUZON et FOLLET. — Radiothérapie du goitre exophtalmique. (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 6 déc. 1912).

DELORE. — Traitement chirurgical du goitre exophtalmique (méthodes et suites opératoires). (*Rapport au Congrès français de Chirurgie*, Paris, XXIII 1910, p. 23).

DELORE et ALAMARTINE. — Cancer massif du corps thyroïde avec basedowisme, hémithyroïdectomie et décompression, myxœdème postopératoire. (*Soc. des Sciences Médicales de Lyon*, 25 mai 1910).

DIAMANTBERGER. — Pathogénie thyroïdienne des rhumatismes (*Bull. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris*, 16 octobre 1908).

DINKLER — Zur Pathologie und Therapie der Basedow'schen Krankheit. (*Mün. med. Woch*, 1900, p. 724-726).

EDMUNDS. — Experiments on the thyroïd and parathyroïd glands. (*Journal of pathol.*, janvier 1895).

— Sixty fourth annual meeting of the British medic. Assoeiat. (*The British med. Journ.*, 3 octobre 1896, p. 895).

EHRHARDT. — Morbus Basedowii (in VON EISELSBERG : *die Krankheiten der Schilddrüse*, Stuttgart 1901).

EHRICH. — Klin. u. anat. Beitr. z. Kentniss des Morbus Basedowii. (*Beit. z. klin. Chir.* t. 28, 1900, p. 97).

EPPINGER HANS. — Die Basedow'sche Krankheit, in *Handbuch der Neurologie*, herausgegeben von M. LEWANDOWSKY, vierter Band, seite 1, *Berlin* 1913, Julius Springer, édit.

EPPINGER et HESS. — Zur Pathologie der Basedow'schen Krankheit. (*Verhandl. d. 26 Kong. f. inn. Mediz.* 1909. p. 385). — (*Deutsch. Arch. f. klin. Med.* LXVIII, 1909, p. 231).

EPPINGER, FALTA (W.) et RÜDINGER (C.) — Ueber die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. (*Z. f. klin. Med.* LXVI, 1908, p. 152-LXVIII, 1909, p. 380).

ERDHEIM. — Zur normalen und patholog. Histologie der Glandula thyroïdea, parathyroïdea und Hypophysis, (*Ziegl. Beit.* Bd. 33, 1903, s. 158).

EULENBURG et GUTTMANN. — Die Pathologie des Symphaticus. (*Arch. f. Psychiatrie*, 1868).

EULENBURG et LANDOIS. — (*Wien. med. Wochen.* 1867).

FAGE (A.) — Recherches sur le tissu lymphoïde dans les épitheliomas non ulcérés du sein. (*Thèse de Paris*, 1909).

FALTA WILHELM. — Die Erkrankungen der Blutdrüsen, *Berlin*, 1913 Julius Springer, édit.

FALTA. — Ueber die Korrelationen der Drüsen mit innerer Sekretion. (*Lewins Ergebnisse der Wissenchaft. Med.* 1909, I, p. 108-118).

FARNER. — Beit zur pathol. Anatomie des Morbus Basedowii. (*Virchows Archiv.* Bd. 43, 1896, s. 509).

FLESCH. — Ueber den Blutzuckergehalt bei Morbus Basedowii u. über thyreog. Hyperglykämie (*Beitr. z. klin. Chir.*, t. 82, 1913, p. 236-257).

FOURNIER et OLLIVIER. — Note sur un cas de goître exophtalmique terminé par des gangrènes multiples (*Bull. Soc. de Méd. des Hôp.*, 1867, p. 312).

FRANCK (FRANÇOIS). — Signification physiologique de la résection du sympathique dans la maladie de Basedow, l'épilepsie, l'idiotie et le glaucome. (*Bulletin de l'Académie de médecine*, 3e série, XLI, 1899, 23 mai, p. 565-594).

— Sympathique (Grand). (Article du *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales*, 3e série, t. XIV, Paris, 1884, p. 1-153).

— Histoire et critique. Physiologie expérimentale. Innervation du cœur. (*Gazette hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 2e série., XVI, 1879 ; nos 15, 16, 18, 19 et 20 ; p. 229, 246, 277, 295, 326.

FRANCK (FR.) et HALLION. — Recherches sur l'innervation vasomotrice du corps thyroïde (*Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, 10-15 mai 1908, p. 442).

FRIEDREICH. — Krankheiten des Herzens, 1867.

GARRE. — Thymectomie bei Morbus Basedowii. (*Wiener klin. Wochen.*, 1911, s. 616). (*Vereinigung niederrheinisch-wesfälischer Chir.*, 16 février 1913).

GASTAUD (P.) — Le diabète dans le syndrome de Basedow. (*Thèse de Paris*, 1913).

GARNIER. — La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. (*Thèse Paris*, 1899).

GAUTHIER (de Charolles). — Du goitre exophtalmique. (*Mémoire presenté à l'Academie de Médecine*. Septembre 1885).

— Corps thyroïde et maladie de Basedow (*Lyon médical*, n° 35, 1895).

— Fonctions du corps thyroïde (*Revue de médecine*, t. xx, 1900).

GAUTHIER Léon (de Geneve). — Le syndrome de Basedow observé dans un pays à endémie goitreuse. (*C. R. du Congrès français de Médecine*, 1907, p. 337).

GAYME. — Essai de pathogénie basedowienne. (*Dauphiné médical*, n°s 8 et 9, 1899).

GEBELE. — Ueber die Thymus persistenz beim Morbus Basedowii. Klinisch-experimentelle Studie. (*Beiträge z. klin. Chir.*, 1910, lxx, i, p. 20).

GEIGEL. — Die Basedow'sche Krankheit. (*Wurtsburger med. Zeitschr.* vii, 1866, p. 70-88).

GHIKA (Ch.) — Etude sur le thymus. (*Thèse Paris*, 1901).

GIERKE. — Die Persistenz und Hypertrophie der Thymusdrüse bei Basedow Krankheit. (*Munch. med. Woch.* 16 avril 1907. s. 775).

GILBERT et CASTAIGNE. — Infection thyroïdienne et goitre exophtalmique. (*C. R. Soc. Biol.* 51, 1899, p. 463).

GLEY (E.) — Valeur physiologique de la glande surrénale des animaux éthyroïdés. (*Archives internationales de physiologie*. xiv, 1914, p. 175-194).

— Action cardio-vasculaire des extraits de glande thyroïde (goitre exophtalmique et goitre ordinaire). — (*Journ. de physiol. et de pathol. génér.* xiii, 1911, p. 955-970).

— La théorie des sécrétions internes. — Le concept physiologique. Les déductions pathologiques. — (*Revue de méd.* xxxiv, 10 mars 1914, p. 208-232).

— Sur le fonctionnement de la glande thyroïde et la maladie de Basedow. (vi° *Congres des méd. aliën. et neur.* Bordeaux 1895).

— The pathogeny of ophtalmic goiter. (*Brit. med. Journ.* 21 sept. 1901).

— A propos de phénomènes dits d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie. (*C. R. Soc. de Biol.* 1er Juin 1907, p. 984).

— De l'exophtalmie consécutive a la thyroïdectomie. Présentation d'animaux. (*C. R. Soc. de Biol.* 21 mai 1910, p. 858).

GLEY (E.) et CLERET (M.) — Action cardio-vasculaire du sérum sanguin des malades atteints de goitre exophtalmique. (*J. de physiol. et pathol. gen.* xiii, 1911, p. 928-941).

GLEY (E.) et QUINQUAUD (Alf.) — Action de l'extrait thyroïdien sur la sécrétion surrénale. (*C. R. de l'Acad. des Sciences*. clvi, 30 Juin 1913, p. 2013).

— Action de l'extrait thyroïdien et en général des extraits d'organes sur la sécrétion surrénale (*Archiv. internat. de physiologie*. xiv, 31 Janvier 1914, p. 152-174).

GOUTSCHAMKOW. — Ueber die Herstellung eines f. die Schildrüse specifischen Serums. (*Zentralbl. f. allgemeine Patholog. und pathologische Anatomie*, 12, 1912, p. 121).

GOODHART. — (Transact of the Path. soc., xxv, 1874, p. 240). — (*Brit. medic. Journal*, décembre 1873, p. 663).

GORDON et JAGIC. — Ueber das Blutbild bei Morbus Basedowii und Basedowoid. (*Wien. klin. Wochen*, 1908, n° 46).

Von GRAEFE. — Bemerkungen über Exophtalmos mit Struma und Herzleiden (*Arch. f. Ophtalm.*, Bd. iii, 1857, p. 278).

GRAINGER STEWART and (G.-A.) GIBSON. — Notes on some pathological appearance in three fatal cases of Graves's disease. (Sixty first Annual meeting of the British medical Association). (*The British medical Journal*, Tome ii, 23 Septembre 1893, p. 676).

GREENFIELD WILLIAM (E.) — The Bradshaw Lecture on some diseases of the thyroïd gland delivered before the royal college of Physicians. (*The British medical Journal*. Tome II, 9 Décembre 1893, p. 13-61).

Von HABERER. — Thymus reduktion und ihre Erfolge. (*Mitteil. aus den Grenzgebiet. d. Mediz. u. Chirurg.* t. XXVII, 1913, p. 199).

— Nouvelles constatations concernant l'extirpation du thymus dans la maladie de Basedow et dans le goitre. (XLIIIe *Congrès de la Soc. allemande de chirurgie*, Berlin, Avril 1914), in *Presse médicale*, 13 juin 1914. — *Mediz. klinik*, n° 26, 28 juin 1914, p. 1087.

HAMIG. — Anatomische Untersuchungen über Morbus Basedowii. (*Archiv f. klin. Chir.* Bd LV, 1897, p. 1).

HALLION. — Effets vaso-dilatateurs de l'extrait ovarien sur le corps thyroïde. (*Bull. Soc. Biol.*, 6 Juillet 1907).

— Corps thyroïde et capsules surrénales. (*Arch. gén. de méd.* 1899, p. 488).

— Physiologie normale et pathologique du corps thyroïde. (*Arch. gén. de méd.* 1900. p. 490).

— Corps thyroïde et capsules surrénales. (*Arch. gén. de méd.* 1901 p. 604).

— Traitement sérothérapique du goitre exophtalmique, méthode de Ballet et Enriquez. (*Presse Médicale*, 1er Nov. 1905, n° 88 p. 705).

HALLION et ALQUIER. — Modifications histologiques des glandes à sécrétion interne par ingestion prolongée d'extrait d'hypophyse. (*Bull. Soc. Biol.* 64, 1908, p. 5).

— Modifications histologiques du corps thyroïde et des surrénales par ingestion prolongée d'extrait surrénal. (*Bull. Soc. Biol.* 68, 1910, p. 966).

HALE WHITE (W.) — On the prognosis of secondary symptoms and conditions of exophtalmic goiter (*British medical Journal*, 1886, t. 2, 24 juillet ; p. 151).

HALSTED (W. S.) — An experimental Study of the thyroïd gland of dogs, etc. (*John Hopkins Hospital reports*, vol. I, 1896, Baltimore, 1896).

— Reconsideration of experimental hypertrophy of the thyroïd gland and the effect of excision of this organ upon other the ductless glands (*The american Journal of the Medical Sciences*, vol. CXLVIII, janvier 1914, n° 502).

HAMILTON. — (*Brit. Med. Journal*, 1896, 2, p. 895).

HAMMAR (J. A.) — Ueber Gewicht, Involution und Persistenz des Thymus im postfötalen Leben des Menschen (*Arch. f. Anat. u. Physiolog.*, 1906, *Abt. Supplem.*, p. 91).

Von HANSEMANN. — Schilddrüse und Thymus bei der Basedow'schen Krankheit. (*Berlin. klin. Wochen.*, 30 oct. 1905, n° supplem.).

HART. — Thymus persistenz und Thymus hyperplasie. (*Zentralblatt. f. die Grenzgebiete der Mediz. u. Chir.*, XII, 1909).

— Thymusstudien : die Pathologie des Thymus. (*Virchows Archiv.*, CCXIV, 1913, I, p. 1).

HEDINGER. — Ueber Beziehungen zwischen Status lymphaticus und Morbus Addisonii. (*Verhandlung d. deutsch. pathol. Gesell.*, 11, 1907).

HIS. — Les formes légères du cœur goitreux. (*Med. Klin.*, 22 avril 1906).

HEZEL. — Ein Beitrag zur path. Anat. des Morbus Basedowii. (*Deutsch. Zeitsch. f. Nervenheilkunde*, t. IV, 1892).

HOLLAND. — The X-ray treatment of exophtalmic goiter. (*Arch. of the Röntgen Ray*, XIII, juillet 1908, p. 39).

HORAND R. — Lésion du sympathique cervical dans le goitre exophtalmique. (*Revue Neurologique*, 15 octobre 1910, t. II, p. 344).

HORSLEY (V.) — The physiology and pathology of the thyroïd gland. (*British Medical Journal*, 5 décembre 1896, p. 1623). — (*The Brit. Med. Journ.* (1896, II, p. 895).

HOUSE. — A case of exophtalmic goiter. (*Transact. of the pathol. Soc.*, XXVIII, 1877, p. 115).

HUMPHRY. — The parathyroid glands in Graves's disease (*The Lancet*, 1903, I. 1390).

ISCOVESCO (H.) — Les lipoïdes du corps thyroïde. (*C. R. Soc. Biol.*, 1908, p. 84, 106, 218).

— Le lipoïde exophtalmisant de la thyroïde. (*C. R. Soc. Biol.* 69. 1910, p. 391).

— Les lipoïdes de la thyroïde et la théorie lipoïdienne du goitre exophtalmique. (*Journ. de Méd. int.*, 30 décembre 1910).

JACCOUD. — Pathologie interne, 1869, t. I, p. 865.

JABOULAY. — Section du sympathique cervical dans la maladie de Basedow. (*Lyon Médical*, 1896).

— Le traitement chirurgical du goître exophtalmique par la section ou la résection du sympathique cervical (*Bull. trad. Méd.*, 38, 1897).

— La chirurgie du sympathique et du corps thyroïde. (Lyon, 1900.

JOFFROY. — Nature et traitement du goître exophtalmique. (*Progrès Médical*, 1894). — (*Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes*, Bordeaux, 1895).

JOFFROY et ACHARD. — Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie de Basedow. (*Archives de Médecine expérimentale*, n° 6. 1893, p. 807).

JONNESCO. — *Congrès français de Chirurgie*, 1896.

— *Congrès français de Chirurgie*, 1898.

JOHNSTON (J. CARLYLE). — Case of exophtalmic goitre with mania. (*The Journal of mental Science*), XXIX, 1883-84, janvier 1884, p. 521-530).

KAESS (W.) — Untersuchungen über die Viskosität des Blutes bei Morbus Basedowii. *Beitrage z. klin. Chirurg.*, Bd. 82, 1913, s. 253.)

KAPPIS. — Ueber Lymphocytose des Blutes bei Basedow und Struma. (*Mitteil aus den Grenzg. der Med. und Chir.*, 21, 1910, p. 279).

KEDZIOR, LAURENZ und ZAVIETOWSKI. — Zur pathologischen Anatomie der Basedow'schen Krankheit. (*Neurol. Zentralblatt*, 20, 1901, n° 10, s. 438).

KLOSE. — Exper. Unters. über die Basedow'sche Krankheit. (*Berl. klin. Woch*, 24 avril 1911, p. 782).

— Wandlungen und Fortschritte in der chirurg. Behandlung der Basedow'schen Krankheit. (*Berl. klin. Woch.*, 1914, n° 1, p. 10).

KLOSE (H.) et (R. E.) LIESEGANG. — Bemerkungen zu O. Bardenheuers Arbeit : Erzeugt Iodeinspritzung Morbus Basedowii ? (*Arch. f. klin. Chir.*, 97, s. 3).

KLOSE (H.), (A. E.) LAMPE et (R. F.) LIESEGANG. — Die Basedow'sche Krankheit, eine chirurgisch-experimentelle und biologische Studie. (*Beitrage z. klin. Chir.*, LXXVII, 1912. 3).

KOEBEN. — De exophtalmo ac struma cum cordis affectione. (*Dissert. inaug.*, Berlin, 1855).

KOCHER (A.) — Ueber Morbus Basedowii. (*Mitt. aus den Grenzgeb. der Med. und. der Chir.* 9, 1902, p. 1).

— Ergebnisse histol. und chemische Untersuch. von 160 Basedowfälle. (*Arch. f. klin. Chir.* Bd. 92, s. 442, 1910).

— Die Behandlung der Basedowschen Krankheit. (*Munch. med. Woch.* n° 13, 1910).

— Neuere Untersuch. der Schilddrüse bei Basedow und Hyperthyroïdismus. (*Arch. f. klin. Chir.* Bd. 95, s. 1007, 1911).

— Die histol. und chemische Veränderung der Schilddrüse, bei Morbus Basedowii und ihre Beziehung im Funktion der Drüse. (*Virchow's Archiv. f. pathol. und. anat. Phys.* Bd. CCVIII, s. 86, 1912).

KOCHER (Th.) — Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowii. (*Verhandlung d. 37° Kongr. der Deutsch. Gesells. für Chir.*, Berlin 1908). — (*Arch. f. klin Chir.* T. L. xxxvii, 1908 p. 131, 137).

KOSTLING (S.) — Ueber chronische Thyreotoxicosen. Klinisch-experimentelle Studien. (*Mitt. aus den Grenzg. der Med. u. Chir.* xxi, 1910, 4, p. 671).

KOTTMANN (K.) et LIDSKY (A.) — Beitr. z. Physiol. u. Pathol. der Schilddrüse. (*Zeits. f. klin. Mediz.* 71, 1910, H. 5/6).

KRAUS (F.) — Morbus Basedowii. (in MEHRING. *Lehrbuch der inn. Med.* 4 Auf., 1, 1907).

— Ueber das Kropfherz. (*Wien. klin. Woch.* 1899, p. 416). — (*Deutch. med. Woch.* 1906).

— Die Pathologie der Schilddrüse. (*Verhandlung d. Cong. f. inn. Mediz.* München 1906).

KRAUS et FRIEDENTHAL. — Ueber die Wirkung der Schildrüsenstoffe. (*Berl. klin. Wochen.* 1908, p. 1709).

LAIGNEL-LAVASTINE. — Plan général de la pathologie du système nerveux sympathique. ; *Revue de médecine*, Mai et Juillet 1909).

LAIGNEL-LAVASTINE et BLOCH. — Syndrome de Basedow. (*Arch. gén. de Méd.* 1904).

LAMPE (A. E.) et LAVINIA PAPAZOLU. — Serologische Untersuchungen mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens bei Gesunden und Kranken ; Studien über die Spezifität der Abwehrfermente ; Untersuchungen bei Morbus Basedowii, Nephritis und Diabetes mellitus. (*Münch. med. Woch.* 15 Juillet 1913).

LANDSTRÖM. — Ueber Morbus Basedowii ; eine chir. u. anatom. Studie. (*Nord. med. Arch.* xl, 1907).

LANGHANS. — Ueber die epithel. Formen d. malig. Struma. *Virchow's Arch.* Bd. 189, 1907).

LEDOUX-LEBARD. — La radiothérapie dans la maladie de Basedow. (*Rapport au IV° Congrès de Physiothérapie des Médecins de langue française*, avril 1912, — in *Archives d'Electricité Médicale*, n° 330, 25 mars 1912).

LENORMANT (Ch.) — Traitement chirurgical du goître exophtalmique. (*Rapport au 25° Congrès de Chirurgie*, Paris, 1910).

— Le thymus des Basedowiens. (*Journal de Chirurgie*, ix, 1912, p. 273).

— La thyroïdectomie dans le goître exophtalmique ; indications, technique et résultats. *Journal de Chir.*, t. v, 1910, p. 357).

— La thymectomie dans le goître exophtalmique. (*Revue Médicale*, 14 février 1914, p. 126).

(Léopold) LEVI et (H.) de ROTHSCHILD. — Physiopathologie du corps thyroide, 1911, Paris, O. Doin, édit.

LEWIS (Dean D.) — The pathological anatomy of exophtalmic goiter. (*Surgery, Gynecology and Obstetrics*, vol. 3, 1906, p. 476).

LOBENHOFFER. — Beiträge zur Lehre der Sekretion in der Struma. (*Mitteil. aus den Grenzg. der Med. u. Chir.*, 1909, 20).

LOEWY (J.) — Ueber Basedowsymptome bei Schilddrüsenneoplasmen. (*Wien. klin. Woch.*, p. 1671, 1909).

LORAND, — Les rapports du pancréas (ilôts de Langerhans) avec la thyroïde. (*C. R. de la Soc. Biol.*, lvi, 19 mars 1904, p. 488).

LUBARSCH. — Die pathol. Bedeutung der Schilddrüse, Hypophyse, Thymus. (*Jahresb. f. aerzt. Fortb.*, janvier 1912).

LUCIEN (M.) et (J.) PARISOT. — La persistance du thymus dans la maladie de Basedow ; son rôle dans la pathogénie de cette affection. (*Revue Médicale de l'Est*, 1er et 15 mai 1909).

(Mac) CALLUM. — The pathalogical anatomy of exophtalmic goiter. Preliminary report. (*John Hopkins Hospital Bull.* vol. xvi). — (*Med. Record*, lxvii, 1905).

(MAC) CALLUM. — The pathology of ophtalmic goiter. (*The Journ. of the Amer. Med. Associat.*, (vol. XLIX, 5 octobre 1907, p. 1158).

MACKENZIE (H.) et EDMUNDS (W.) — Graves's disease with persistance of the thymus gland. (*Pathological Society of London*, 2 février 1897, in *Lancet*, 1897, I, 6 février, p. 380).

MAINGOT (G.) — Radiothérapie et Electrothérapie dans les affections du corps thyroïde. (*Le Journal médical Français*, 15 mars 1913, p. 114).

MANKOWSKI. — Zur Frage nach den Zellgiften (Cytotoxinen) (*Roussky Wratsch* 1902).

MARBÉ (S.) — Les opsonines et la phagocytose dans les états thyroïdiens. (*C. R. Soc. Biol.* 1908 : 13 et 30 Juin, 12 Décembre. 1909 : 13 Mars, 16 Juin. t. 67, p. 44. — t. 67, p. 111. — t. 67, p. 293. — t. 67, p. 362. — 1910 : t. 68, p. 882. — t. 68, p. 1075. — t. 69, p. 355 et 387. — t. 69, p. 462).

— Hypersensibilisation générale thyroïdienne (*C. R. Soc. Biol.* 1910 : t, 68 p. 351. — t. 68, p. 412. — t. 68, p. 468).

MARIE (PIERRE). — Revue critique sur la nature et sur quelques-uns des symptômes de la maladie de Basedow, *Archives de Neurologie*, VI, 1883, n° 16, p. 79-85.

— Maladie de Basedow et goitre basedowifié. Considérations cliniques et thérapeutiques. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des hôpitaux de Paris*, 3e série, XIV, 1897, p. 57.

— Sur la reviviscence du thymus dans certaines affections présentant des altérations du corps thyroïde ou de quelque autre glande vasculaire sanguine, *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des hôpitaux de Paris*, 3e série, X, séance du 16 février, 1893, p. 136-138.

— Contribution à l'étude et au diagnostic des formes frustes de la maladie de Basedow, *Thèse de Paris*, 1882-83 n° 149.

MARIE (P.) CLUNET (J.) et RAULOT-LAPOINTE (G.) — Radiothérapie et goitre exophtalmique. (*Soc. de Neurologie de Paris*. 1er Juin 1911).

MARIE (P.) et MARINESCO. — Coïncidence du tabès et de la maladie de Basedow, *Rev. Neurol.*, t. I, n° 44, 1892.

MARINE. — Review of some recents works on the thyroid gland. (*Acad. of Med. of Cleveland*. 27 Décembre 1907. — *Cleveland med. Journal* VII, 1908. p. 105).

MATCHAVARIANI (A.) — La coagulabilité, la viscosité du sang et quelques autres données hématologiques dans les diverses formes de goitre. (*Roussky Vratch*, 3 août 1913).

MATTI (H.) — Ueber die Kombination von Morbus Basedowii mit Thymus Hyperplasie. (*Deutsch. Zeitschr. f. Chir.* CXVI, 1912, p. 425).

— Untersuchungen über die Wirkung experimenteller Ausschaltung der Thymusdrüse : ein Beitrag zur Physiol. und Pathol. des Thymus. (*Mitteil. aus. d. Grenzg. der Med. u. Chir.* XXVI, 1912, p. 66).

— Die Beziehungen des Thymus zum Morbus Basedowii. (*Berlin, klin. Woch.*, 1914, nos 28 et 29).

MATTIESCU. — Beitrag zur Pathologie und chirurg. Behandl. des Morbus Basedowii (*Inaugur. Dissert.* Erlangen, 1896).

MELCHIOR (E.) — Die Beziehungen des Thymus zur Basedow'schen Krankheit. (*Zentralbl. f. die Grenzgebiete der Med. u. Chir.* XV, 1912, p. 166).

— Die Basedow'sche Krankheit. (*Ergebnisse der Chirurgie u. Orthopadie*. Bd. I, 1910, p. 301).

MENDEL. — Die Syphilis der Schilddrüse. (*Verhandl. 23 Kong. f. inn. Med.* p. 233).

MINNICH. — Das Kropfherz. (Leipzig und Wien, 1904).

MOEBIUS. — Schilddrüsentheorie. (*Schmidts Jahrb.* Bd. 210, 1886).

— Ueber das Wesen der Basedow'schen Krankheit. (*Zeitschr. f. Nervenh.* s. 8, 1887). (*Schmidts Jahrb.* CXC, 1881, 265-292).

MONCKEBERG. — Persistierende hypertrophische Thymus bei Morbus Basedowii. (*Deut. medic. Wochen.* 1er Avril 1907).

MOORE. — Some remarks on the nature and treatment of pulsating thyroïd gland with exophtalmos. (*Dublin quarterly Journ. of. med Sc.* 1865).

MOURIQUAND et BOUCHUT. — Rhumatisme et asystolie dans la maladie de Basedow. (*Soc. Medic. des Hôpitaux de Lyon.* Déc. 1907, Janvier 1908).

MÜLLER. — Beitr. zur Histol der normalen u erkran. Schildrüse. (*Zieglers Beit.* Bd. 19, 1896).

MURRAY (GEORGE R.) — Sixty fourth annual meeting of the British medical Association. — A discussion on the pathology of exophtalmic goiter. (*The British medic. Journ.* 3 Octobre 1896, II, p. 893).

— Acromegaly with goiter and exophtalmic goiter. *Edinburgh med. Journ.* 1897, n. s. I, 170-174).

— The pathology of the thyroïd gland. (*The Lancet*, 18 mars 1899).

NEISSE (R.) Ueber den Einschluss von Parotisläppchen in Lymphknoten. (*An. Hefte* MERKEL *u.* BONNET, Erste Abth. 1898, Bd. x, s. 287).

NETTEL (H.) — Ueber einen Fall von Thymustod bei Localanaesthesie nebst Bemerkungen über die Wahl des allgemeinen Anæstheticum. (*Arch. f. klin. Chirurgie*, LXXIII, 1904, p. 637).

NOTTHAFT. — Ein Fall von artificiellem akuten thyreogenen Morbus Basedowii. (*Zentrall. f. inn. Med.* XIX, 1898, p. 353).

OEHLER (J.) — Ueber das histolog. Bild des Basedowstruma in seinem Verhältnis zum klin. Bilde der Basedow'schen Krankheit. (*Beit. z. klin. Chir.* t. 83, 1913, p. 156).

OPPENHEIM. — Lehrbuch der Nervenkrankheiten. (Berlin, 5 Auflage 1908).

OSWALD (A.) — Ueber den Morbus Basedow. (*Korrespondenzbl. Schweiz. Aerzte*, 42, 1912, n° 30, p. 1130).

PALTAUF (A.) — Ueber die Beziehungen des Thymus zum plötzlichen Tod. (*Wien. klin. Wochen*, 1889, II, p. 877, et 1890, III, p. 172).

PAPAZOLU. — Contribution à l'étude de la pathogénie de la maladie de Basedow. (*C. R. Soc. Biolog.* 16 nov. 1911, p. 671).

PALLA. — Ueber die operative Behandlung gutartiger Kröpfe. (*Beit. z. klin. Chir.* LXVII, 1910, p. 604).

PARISOT (J). — Les conceptions nouvelles sur la pathogénie du goitre exophtalmique. (*Le Journal médical français* 15 Mars 1913, p. 93).

PÄSSLER. — Beitr. zur Patholog. der Basedow'schen Krankheit. (*Mitt. aus den Grenzg. der Med. und Chir.*, 14, 1905, s. 330).

PAUL. — Ueber die Basedow'sche Krankheit. (*Aerzt. Intelligenz-Bl.*, 1865, n° 41, et *Berl. klin. Woch.*, 1865, n° 17).

PEAN (J) — Les rayons X dans le goitre exophtalmique. (*Thèse Paris*, 1912).

PENZOLDT. — Ueber Basedow'sche Krankheit. (*Aerztlicher Bezirksverein zu Erlangen*, 18 déc. 1906. — *C. R.* in *Munch. med. Woch.*, LIV, 1907, n° 5, 29 janvier, p. 240).

PEPPER (W.) — Graves's disease (*New-York Medical Record*, sept. 1877).

PETTAVEL. — Beit zur path. Anatom. des Morbus Basedowii. (*Deut. Zeit. f. Chir.*, Bd. 116, 1912).

PFAHLER. — A summary of the result by the X-ray treatment of exophtalmic goiter. (*New-York Med. Journ.*, LXXXVIII, 24 octobre 1908, p. 781).

PFEIFFER. — Ueber Kropfverpflanzung und experimentellen Morbus Basedowii. (*Munch. med. Woch.*, 1907, n° 24, s. 1173).

PICK (E. P.) und PINELES (F.) — Ueber die Beziehungen der Schilddrüse zur physiol. Wirkung des Adrenalins. (*Biochem. Z.* XII, 1908, p. 473).

PINON (M.) — Contribution a l'étude du goitre exophtalmique dans ses rapports avec l'adénopathie trachéo-bronchique. (*Thèse Paris*, 1913).

PRAT et BOISSEAU. — Goitre exophtalmique, Thyroïdectomie, Présentation de malade, etc. (*Soc. de Méd. et Climatologie de Nice. — Bull. et Mem.*, XXXVI, janvier 1913, p. 9).

DE QUERVAIN. — Die akute, nicht eitrige Thyreoiditis. (*Mitt. aus den Grenzg.*, 1904, supplément).

— Thyreoïditis simplex und toxische Reaktion der Schilddrüse. (*Mitt. aus den Grenzg.*, 1906, Bd. 15).

RABEJAC. — Du goitre exophtalmique. (*Thèse Paris*, 1869).

RAMOND et BLOCH. — Tuberculose et goitre exophtalmique. (*Soc. Med. Hôp. Paris*, 4 décembre 1908, p. 713).

RAUTMANN. — Zur Kenntnis der Basedow'schen Krankheit — (*Kongr. fur inn. mediz.* Wiesbaden avril 1914).

REDAELLI (MARIO). — Ricerche istopatologiche sperimentali sulla ghiandola tiroide (*Riforma Medica*, 44, 30 octobre 1911, p. 1205).

REGAUD et CREMIEU. — Evolution des corpuscules de Hassal dans le thymus rœntgenisé du chat, (*Soc. biol.*, 3 nov. et 10 nov. 1911).

REINBACH. — Zur Chemie des Colloïds in Strumen. (*Zieglers Beit.*, Bd. XVI, 1895, s. 596).

— Ueber die Erfolge der operativen Therapie bei Basedow'schen Krankheit mit besonderer Rücksicht auf die Dauererfolge. (*Mitt. aus der Grenzg.* Bd. VI, 1900, p. 199).

RENAUT. — La lésion thyroïdienne de la maladie de Basedow. (*Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des pays de langue française*, 6e session, Bordeaux 1895, vol. II, p. 70).

RÉNON et DELILLE. — Insuffisance thyroïdienne et hyperactivité hypophysaire. (*Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 19 juin, 1908, p. 973).

RICHE. — Interprétation nouvelle du goitre exophtalmique. (*Gaz. hebd. de Méd. et de Chir.*, 1897). — (*Thèse de Paris*, 1897).

RIEDEL. — Zur Technik der Kropfoperation. (*Deut. med. Woch.*, 1905, n° 22, p. 857).

— Die Progresse der Kropfoperation bei Morbus Basedowii. (*Deut. med. Woch.*, 1er oct. 1908, n° 40, p. 1715).

RITZMANN (H.) — Ueber den Mechanismus der Adrenalinglycosurie. (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, LXI, 1909, p. 231).

ROGERS (J.) — A theory for the thyroid pathologic physiology involved in disease of the thyroid gland. (*The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, 57, 1911, p. 801).

— The significance of thyroidism and its relation to goiter. (*Ann. of Surgery*, 1909, p. 1025).

— The treatment of thyroidism by a specific serum. (*The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, XLVII, 1er sept. 1906, p. 655).

— Use of thyroïd serum in the treatment of exophtalmic goiter. (*Ann. of Surgery*, XLVII, 1908, p. 789).

RÖPKE. — Vereinigung niederrheinisch-westfälischer Chirurgen, (6 février 1906). — (*Zentralbl. f. Chir.*, 6 décembre 1913, p. 1886).

ROSE (E.) — Der Kropftod und die Radikalkur der Kröpfe (*Arch. f. klin. Chir.*, 22, 1878).

ROSE (F.) — Le thymus et la maladie de Basedow. (*Semaine Medicale*, 11 janvier 1914).

RÖSSLE — Ueber Hypertrophie und Organkorrelation. (*Munch. med. Woch.*, 1907).

ROTH. — Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowii (*Deut. med. Woch.*, 10 février 1906, n° 6, p. 258).

ROUSSY (G.) et CLUNET (J.) — Lésions du corps thyroïde dans la maladie de Basedow. (*Rev. de Neurol.*, 15 juillet 1913).

— Hyperplasie compensatrice expérimentale du corps thyroïde chez le chien et le singe. (*Soc. de Neurol.*, 28 mai 1914 — in *Revue Neurologique*, XXII, 15 juin 1914, p. 792).

— Intégrité des Parathyroïdes dans le myxœdème congénital, par agénésie du corps thyroïde. (*Société de Biologie*, 15 mai 1910).

ROUSSY (G.) et CLUNET (J.) — Etude anatomique de l'appareil thyro-parathyroïdien dans deux cas de myxœdème congénital par agénésie du corps thyroïde. (*Presse Médicale*, 21 janvier 1911).

RUBENS-DUVAL. — (In *Thèse*, BODOLEC, Paris, 1909).

SALMON (A.) L'hypophyse et la pathogénie de la maladie de Basedow. (*Revue de médecine*, 1905, xxv, p. 220).

— La cura ipofisaria del morbo di Basedow. (*Il Policlinico*, xviii, n° 36. (*sez. pratica*), 3 septembre 1911, p. 1129).

SAINTON (P.) Pathogénie et traitement du goître exophtalmique. (*C. R. du 9me Congrès français de médecine interne*, Paris 1907).

— Les formes cliniques du Syndrome de Basedow. (*Le Journal médical français*, 15 mars 1913, p. 102).

SAINTON et DELHERM. — Les traitements du goître exophtalmique. Paris 1908).

SCHRIDDE (H.) — Die Diagnose des Status thymolymphaticus. (*Münch. med. Woch.* 26 nov. 1912).

SCHOENBORN (S.) — Zur Wirkung der Thyroïdenstoffe. (*Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.* lx, 1909, p. 390-394).

SHEPPERD et DUVAL. — The histopathology of goiter. (*Ann. of. Surg.* t. l, 1909, p 84).

SCHULTZE. — Zur Chirurgie des Morbus Basedowii. (*Mitt. aus den Grenzg.* Bd. 16, 1906).

SCHNITZLER. — Präparate von einer kurz nach Struma-operation verstorbenen Person. (in *Internationale klinische Rundschau*. Wien, viii, 1894 ; p. 722). — (*K. K. Gesellschaft der Aerzte in Wien*, 11 mai 1894).

SCHWARZ. — Die Röntgentherapie der Basedow'schen Krankheit. (*Wien. Klin. Woch.* 17 Sept. 1908, p. 1332).

— La radiothérapie de la maladie de Basedow. (*Archiv. d'Electricité médicale, expériment. et clin.* 10 avril 1910, p. 274).

SHATTOCK. — The parathyroïds in Graves's disease. (*Brit. med. Journ.* 2, 1905, p. 1694).

SHINGLETON SMITH (R.) — Exophtalm. goiter. Lesions of the cervical ganglia. (*Med. Times and Gaz.* 1878, p. 647).

SIMMONDS. — Ueber lymphatische Herde in der Schilddrüse. (*Virch. Archiv.* Bd. ccxi, 1913. s. 73).

— Ueber die anatom. Befunde bei Morbus Basedowii. (*Deut. med. Woch.* 23 nov. 1911, n° 47).

SIMONIN. — Thyroïdite ourlienne. (*Soc. méd. des Hôpitaux*, 19 avril 1901).

SINGER (G.) — Zur Klinik der Sklerodermie. (*Internat. klin. Rundschau*. Wien viii, 1894 ; p. 1583. — (*Wiener medicinischer Club*, 31 octobre 1894),

SLATINEANO. — Recherches sur le sérum thyréotoxique. (*C. R. Soc. Biol.* 57, ii, 1905, p. 76).

SOUPAULT. — Maladie de Basedow datant de huit ans, traitée par la thyroïdectomie partielle, mort, etc... (*Revue de Neurologie*, 30 nov. 1897, p. 630).

— Maladie de Basedow ; examen histologique du corps thyroïde et du thymus. (*Bull. Soc. Anat.*, xi, 1897, p. 592).

STARCK. — Klinik der Formes frustes des Morbus Basedowii. (*Deut. klin. Woch.*, 1911).

STERN (R.) — Differentialdiagnose und Verlauf des Morbus Basedowii und seiner unvollkommenen Formen. (*Jahrb. f. Psych. u. Neurol.*, xxix, 1909, p. 171).

SVEHLA (K.) — Experimentelle Beiträge zur Kentniss der inneren Sekretion des Thymus, der Schilddrüse und der Nebennieren im Embryonen und Kindern. (*Arch. f. experim. Path. u. Pharmak*, xiii, 1899, p. 32).

TEDESCHI. — Contribution à la pathogénie du goître exophtalmique. (*Revue Neurologique*, 1902, p. 683).

THORBECKE. — Der Morbus Basedowii mit Thymuspersistenz ; ein Beitrag zur pathologischen Anatomie. (*These* de Heidelberg, 1905).

THAON. — L'hypophyse à l'état normal et dans les maladies. (*Thèse* Paris 1905).

TILLAUX. Thyroïdectomie pour un goitre exophtalmique. (*Bull. de l'Acad. de Méd. de Paris*, 1880).

TORRI (O.) — La tiroide nei morbi infettivi. (*Policlinico*, 1900, 145-280).

TRAUBE et RECKLINGHAUSEN (V). — Ueber Morbus Basedowii. (*Deutsche Klinik* Berlin, xv, 1863 ; p. 286).

TROUSSEAU et PETER. — Note pour servir à l'histoire du goitre exophtalmique. (*Gazette hebdomadaire*, 1864, n° 12).

TURIN (M.) — Blutveränderungen unter dem Einfluss der Schilddrüse und Schilddrüsensubstanz. (*Zeit. f. Chir.*, 107, 1910, p. 343).

UNDERHILL, (FRANK P.) — The production of glycosuria by adredalin in thyroïdectomized dogs. (*Amer. J. of Physiol.*, xxvii, 1191, d. 331-339).

UNDERHILL, (FRANK P.) and (W.W.) HILDITCH. — Certain aspects of carbohydrate metabolism in relation of the complete removal. of the thyroids and partial parathyroidectomy. (*Amer J. of Physiol.*, xxv, 1909, p. 67).

VANDERVELDE et LE BOEUF. — Le goitre dans la maladie de Basedow, (*Journal de Médecine, Chirurgie et Pharmacologie de Bruxelles*, 1894, p. 129-133).

VAN LIER. — Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowii. (*Beitr. klin. Chir.*, 69, 1910, p. 201).

VON VEREBELY — Pathol. der Based. Krankh. (*Neur. Zentralbl.*, 1er février 1913). — (*Orvosi hetilap.*, 56, 1912, p. 351).

VINAY (CH.) — La ménopause chez les thyroïdiennes. (*Bull. Médical*, 24 août 1907, n° 66, p. 757).

VINCENT. — Le signe thyroïdien dans le rhumatisme aigu. (*Bull. et mem. Soc. méd. Hôp. Paris*, t. 23, 1906, série 3).

— Sur la fréquence du signe thyroïdien dans certaines maladies infectieuses. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*. t. 23, 1906, série 3).

VIRCHOW. — Die Krankhaften Geschwülste. (Berlin 1867).

WALDEYER. — Die Rückbildung des Thymus. (*R ad. aes Wiss. z. Berlin* 1890, I, p. 433).

WALTER (F. K.) et HOSEMANN (G.) — Experim. Untersuchunger über die Funktion der Schilddrüse beim Morbus Basdowii. (*Zeitschr. f. die gesamte Neurol. u. Psych.* t. 23, 1914. p. 89-119).

WEILL et DIAMANTBERGER. — Goitre exophtalmique et rhumatisme. (*Soc. de méd. pratique* Séance du 16 Juillet 1906).

WERDT. — Zur Frage der Beziehung zwischen Status lymphat.bzw. Thymus lymphat. und Morbus Basedowii (*Berl. klin. Woch.* 1910, s. 2388).

— Ueber Lymphfollikelbildung in Strumen. (*Frankf. Zeit. f. Pathol.* VIII, 1911, s. 401).

WIENER (H.) — Ueber der Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse nach experimentellen Eingriffen. (*Arch. f. Anat. u. Physiol.* Physiol. Abteilung, 61, 1909, s. 297).

— Ueber die Art der Funktion der Epithelkörperchen. (*Pfluger Arch. f. die ges. Physiol.* 136, 1910, p. 107).

WILKS (SAMUEL). — Selected clinical cases... exophtalmic goiter... (*Guy's hospital Reports*, xv, 1870, p. 17 et suiv.)

WILSON (LOUIS B.) — The pathological changes in the thyroïd gland as related to the varying symptoms in Graves's disease based on the pathological findings in 275 cases of exophtalmic goiter. (*Med. Record*. LXXIV, 1908, p. 119). (*Amer. Journ. of. the med. Sciences*. 1908, 136, 6).

— The pathological relationsships of exophtalmic and simple goiter. (*Surg. Gyn. a. Obst.*, VIII, 1909, p. 588).

WILSON (Louis B.) — Relations of the pathology and the clinical symptom of simple and exophtalmic goiter. (*The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, LXII, n° 2, 10 janvier 1914).

WITMER (B.) — Endresultate nach operativer Behandlung der Basedowschen Krankheit. (*Beit. z. klin. Chir.*, XXIX, 1900, p. 191).

ZANDER. — Zur Histologie der Basedowstruma. (*Mitt. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir.*, Bd. XXV, 1912).

ZIMMERN (A.) et BATTEZ (G.) — De l'action des rayons X sur le corps thyroïde (du lapin). (Communication au *Congrès de l'Association française pour l'avancement des Sciences. (Dijon, 1911)*, Section d'Electricité médicale, séance du 5 août 1911.— et *Archives d'Electricité médicale*, XIX, 1911, p. 466.)

ZIMMERN (A.), BATTEZ (G.) et DUBUS. — Action des rayons X sur le corps thyroïde du lapin, étude histologique. (Communication au *Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences*, (*Dijon*, 1911), Section d'Électricité médicale, séance du 5 août 1911.)

———

TABLE DES MATIÈRES



IMPRIMERIE P. PIERRON, 1, RUE DU FOUR, NANCY